RESEAU MEDICAMENTS & DEVELOPPEMENT



N° 43

Avril 2010



Vigilances!

Dans ce numéro, ReMeD se propose de vous donner un éclairage, grâce à des présentations et à des points de vue, sur le travail des organismes intervenant dans la régulation et la mise sur le marché de médicaments, comme la pharmacovigilance, l'agence des médicaments et les conférences d'harmonisation, en vue de garantir la qualité pharmaceutique, l'efficacité et l'innocuité des médicaments.

Toutefois, une question reste en suspens : quelles adaptations techniques et réglementaires sont utiles pour rendre efficientes des expériences développées ailleurs et que l'on veut intégrer au contexte africain qui semble bien différent, tant au point de vue doctrinal que social et économique ?

Afin d'y répondre, des idées sont exposées à travers des modèles de pharmacovigilance existants et d'agences du médicament que l'on connait. Des articles décrivent aussi le travail technique fait en pharmacovigilance. En outre, un article sur les contraintes imposées au développement international des génériques à meilleur coût et abordables pour les populations démunies en jouant d'un artifice fait de multiplications d'interventions techniques qui n'ont qu'un intérêt théorique sur un prétendu bénéfice thérapeutique apporté au malade, pose le problème de l'avantage d'une démarche concertée et désintéressée en matière de protection et de promotion de la santé dans le monde ■ ReMeD

DOSSIER

Pharmacovigilance : mode d'emploi

Une pharmacovigilance au service de la santé publique

Pr Abdelkader Helali, pharmacologue clinicien (**a**)

Les premiers traités de pharmacovigilance définissaient la pharmacovigilance à partir de deux définitions juxtaposées (1), la première présentait le médicament, tandis que la seconde décrivait l'effet indésirable. En outre, le rédacteur apparemment non satisfait de ces définitions, reconnaissait plus loin qu' il ressort de celles-ci que « ni les conséquences du surdosage, ni les résultats de l'usage d'un médicament à des fins non médicales ne sont considérés comme des effets indésirables ».

En effet, la science qui traite des effets indésirables et des médicaments n'est pas une équation à deux inconnues (le médicament d'une part et l'effet indésirable d'autre part). Quand bien même elle le serait, pourrions-nous dire de la même façon, que les accidents de la circulation ne sont qu'une simple affaire d'automobiles et d'automobilistes ? Ceci voudrait dire que l'on fait une impasse sur tous les non-respects des règles qui régissent la sécurité routière et sur les facteurs environnementaux.

Suite page 3

TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE

INFLUENCES ICH : un club restreint d'agences et de firmes pharmaceutiques impose ses règles

Remerciements à La Revue Prescrire qui a accepté de mettre à disposition cet article.

La "Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme" (ICH, pour *International Conference on Harmonisation*) a été créée en 1990 à l'initiative des firmes pharmaceutiques (1). Cette organisation peu médiatisée joue un rôle croissant dans les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des nouvelles spécialités pharmaceutiques et dans la pharmacovigilance.

Suite page 11

SOMMAIRE

Rubrique "cahier d'articles scientifiques" : aucun article n'a été accepté pour ce numéro.

AGENDA

~

Rencontres d'été ReMeD : jeudi 22 et vendredi 23 juillet 2010

Table ronde ReMeD : lundi 8 novembre 2010

Ateliers ReMeD : mardi 9 et mercredi 10 novembre 2010

Vous souhaitez bénéficier d'un réseau d'informations en santé publique ?

Vous souhaitez partager votre expérience avec 2000 professionnels de 70 pays ?

Adhérez à ReMeD !

OUI, je souhaite adhérer à ReMeD et être informé des différentes formations professionnelles dispensées par les experts du réseau, m'inscrire au forum E-MED et recevoir la newsletter et le journal de l'association.

Nom, prénom : .... Profession : ....

Adresse complète : ....

Tel : ....Fax : ....E-mail : ....

Montant des cotisations : Cotisations des personnes physiques : France et Union Européenne : 40 €

Pays en développement (hors expatriés) : 10 € - Étudiants, jeunes diplômés, chômeurs : 10 € - Dons : ….€

Souscriptions des personnes morales : 100 € - Associations : 80 € - Soutien financier : 450 €

Bulletin-réponse à adresser à :

ReMeD
35, rue Daviel
75013 Paris

ou

remed@remed.org
Tél : +33 1 53 80 20 20

Directeur de la publication : Christian Mouala - **Rédaction** : Carinne Bruneton

Secrétaire de rédaction : Mathilde Cuchet-Chosseler

Rermerciements à Pierre Chirac, Michelle Hingant, Claire Massari, Mireille Nicolosi

Composition : Mathilde Cuchet-Chosseler - **Impression** : Promoprint

Numéro de la Bibliothèque nationale : ISSN 1270-0843

Ce numéro a bénéficié du soutien de l'Agence française de développement.



Suite de la page 1

Une rétrospective sur le développement de la pharmacovigilance

La découverte en 1961 de phocomélies (b) chez des nouveau-nés après l'accouchement de mères ayant pris le médicament thalidomide pour traiter leurs insomnies pendant leurs grossesses, a jeté la consternation dans le monde médical qui vivait dans une certaine innocence thérapeutique, bâtie sur le mythe selon lequel le médicament qui soigne ne peut pas nuire par conséquent au malade. Les nations européennes les plus touchées par la tragédie de la thalidomide, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France, (350 cas y ont été rapportés) mirent en place les premiers centres nationaux et régionaux de pharmacovigilance.

En 1963, l'Assemblée mondiale de la santé de l'OMS adopta une résolution demandant aux états de diffuser les informations sur les effets indésirables des médicaments et créa en 1968 le projet pilote de recherche sur les effets indésirables, l'ancêtre de l'actuel de l'UMC d'Uppsala en Suède (Uppsala Monitoring Centre). Une volonté médicale et scientifique internationale est née par conséquent et elle a été soutenue par le monde politique, l'industrie pharmaceutique et les media. Chacun s'était fixé comme objectifs d'évaluer les risques relatifs à l'usage des médicaments et d'aider la communauté médicale en l'informant sur les rapports bénéfices et risques des médicaments. Cet enthousiasme à mettre à jour la face cachée de l'acte thérapeutique s'est quelque peu émoussé dans les années qui suivirent, mais il n'a pas été inutile.

Néanmoins, les prescripteurs, bien que solidaires de l'idée d'être plus informés sur les inconvénients des médicaments qu'ils prescrivent, avaient des appréhensions et ont vu en la pharmacovigilance une science qui mettait en avant le *primum non nocere* et qui pouvait limiter leur liberté de prescription.

L'industrie pharmaceutique a vu dans la création de centres hospitaliers et universitaires indépendants de son influence, une autre possibilité en matière d'évaluation des risques des médicaments et un nouveau challenge, d'autant plus que ce sont les services de pharmacologie clinique des CHU qui ont pris l'initiative de la surveillance des effets indésirables, bien souvent sous la conduite de professionnels très qualifiés dans le domaine de la surveillance des effets nocifs des médicaments.

Cependant, l'obstacle majeur que rencontra la toute jeune pharmacovigilance est venu d'une tradition des années 1960 aux Etats-Unis en matière d'enregistrement des médicaments par la *Food and Drug Administration* (FDA) qui avait devancé sa naissance. En effet, de nouvelles méthodes scientifiques sur l'appréciation de l'efficacité des médicaments avaient pris une sérieuse avance sur l'évaluation de l'innocuité ; d'autant plus que les essais cliniques réalisés avant la mise sur le marché du médicament ne pouvaient réunir un nombre suffisant de patients pour évaluer les principaux effets indésirables pouvant être entraînés par l'innovation pharmaceutique.

En dépit de toutes ces difficultés, de nombreux responsables de services hospitaliers et universitaires se mirent au travail et abattirent un travail digne d'éloges durant les deux décennies 1970 et 1980. De ces personnalités imminentes, je n'en citerai de mémoire que quelques noms : au Royaume-Uni, D. Dunlop, C.T. Dollery et M.D Rawlins (2), aux Etats-Unis, L. Lasagna et H. Jick (3)(4), en France, B. Begaud, J.C Evreux, J. Jouglard, G.Lagier (5) qui firent école en méthode d'imputabilité appelée depuis "la méthode française", en Suisse, J.L Schelling au CHUV de Lausanne, aux Pays-Bas et en Norvège, l'éminent professeur MNG Dukes qui a édité l'incontournable traité sur les effets indésirables des médicaments (6) et plus récemment encore, une encyclopédie des effets indésirables (7). Beaucoup parmi eux ont occupé des postes à responsabilité dans les directions des médicaments dans le ministère de la santé de leurs pays respectifs ou à l'OMS (Organisation mondiale de la santé), et ont contribué à faire émerger la pharmacovigilance comme en France par la création d'une Commission nationale et de centres régionaux de pharmacovigilance ou au Royaume-Uni *via* le département de la santé et de la sécurité sociale (DHSS) qui est allé directement vers les praticiens médicaux pour les encourager à déclarer les effets indésirables qu'ils rencontraient, moyennant la réception d'une documentation gratuite et de qualité sur les médicaments en contrepartie.

Aux Etats-Unis, une contribution a été demandée à l'industrie pharmaceutique avec l'arrière pensée que sa détention de données sur les chiffres de vente de ses médicaments d'une part, et les effets indésirables rapportés par ses visiteurs médicaux d'autre part, contribuerait à mieux nous renseigner sur les prévalences des effets indésirables des médicaments qu'elle produisait. Cette initiative, théoriquement réalisable, a montré rapidement ses limites, car les industriels sont en bute à une concurrence entre eux et ne souhaitent pas souvent jouer à fond la transparence en matière de ventes de médicaments, de peur de divulguer des secrets sur leur stratégie commerciale. Il a fallu attendre l'avènement des *periodic safety update reports* (PSUR) lors d'une conférence internationale d'harmonisation (ICH) pour assister à un début de changement dans leur comportement.

Les pays en voie de développement (PED) étaient restés en dehors de ce débat de "nations riches". Une idée largement répandue voulait que la pharmacovigilance ne soit avant tout qu'un luxe que ne pouvait financer que les pays développés possédant une

industrie pharmaceutique compétitive. Cependant, l'idée de constitution de comités nationaux pour l'élaboration des listes nationales de médicaments essentiels comme il a été recommandé par l'OMS, a conduit à une prise de conscience quant à l'importance de l'évaluation des risques des médicaments lors de leur inscription dans le cadre de réponses thérapeutiques adaptées aux principaux défis en santé publique. Cet exercice périodique lors de rédactions de listes nationales de médicaments essentiels a laissé petit à petit la place à une autre idée, celle d'un système de pharmacovigilance plus adapté à la santé publique, car pouvant promouvoir en même temps l'usage rationnel des médicaments essentiels, de bonne innocuité et avec de bons rapports risque- bénéfices et coût-efficacité. La surveillance des effets indésirables lors de l'utilisation de plantes médicinales et des médicaments traditionnels améliorés plus disponibles et à moindre frais pour les malades, a renforcé l'idée de pharmacovigilance plus adaptée à leurs traditions thérapeutiques. L'OMS a, par conséquent, joué un rôle important dans l'intérêt porté à la pharmacovigilance dans les programmes nationaux de médicaments, grâce à ses publications périodiques de la liste modèle des médicaments essentiels et par des documents sur cette discipline lors des différentes rencontres techniques.

Développement d'un nouveau paradigme en pharmacovigilance

La naissance de la pharmacovigilance dans les pays en voie de développement n'a pas été le fait d'une prise de conscience face à un événement grave ayant entraîné la mort de dizaines de patients comme cela a été le cas avec le diéthylène glycol aux Etats-Unis en 1937, ou encore à la suite de naissances de nouveau-nés handicapés par la thalidomide en Europe en 1961. La pharmacovigilance s'est imposée dans les PED dans une quête de maîtrise des dépenses en santé et en médicaments essentiels en général, puis en frais d'hospitalisation en particulier par des pouvoirs publics, afin de sauvegarder leurs équilibres financiers et sociaux. En effet, le poids socio-économique des effets indésirables est considérable, puisque ces derniers sont à la sixième place des hospitalisations et la quatrième cause de mortalité aux Etats-Unis. En outre, dans ce pays l'on considère que 5,6 millions de dollars US sont déboursés chaque année pour soigner les effets indésirables contractés lors de divers traitements. En Europe, l'on considère que la charge financière des hôpitaux pour traiter les effets indésirables est variable et peut atteindre 7 à 18 millions d'euros par million d'habitants (8). Devant ces chiffres, certains responsables nationaux de PED ont perçu **le rôle important de la pharmacovigilance en tant qu'acteur incontournable en santé publique, à condition que celle-ci devienne en plus un promoteur du bon usage des médicaments, tout en assurant une garantie de leur innocuité et un bon rapport coût-efficacité des interventions thérapeutiques préventives et curatives.**

Ce paradigme nouveau appelle par conséquent une pharmacovigilance plus opérationnelle sur le terrain de la santé publique afin de corriger les mésusages et épargner les dépenses supplémentaires en santé. Cet aspect opérationnel en santé publique doit être mis en parallèle avec les activités classiques de la pharmacovigilance comme une source d'expertise en matière d'évaluation des risques à l'enregistrement des médicaments en vue de la commercialisation et après celle-ci.

En Algérie, le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance (CNPM) accomplit des activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou tout autre problème lié aux médicaments. Cette action englobe notamment la gestion des risques et la prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'informations sur le médicament, l'action en faveur d'un usage rationnel des médicaments et la préparation aux situations de crise (9).

La pharmacovigilance au CNPM

Le travail de surveillance des effets indésirables se fait, comme partout dans le monde, par le recueil de toute réaction au médicament qui est nocive et non intentionnelle, et qui survient à des doses normalement utilisées chez l'homme dans le but de prévenir, de diagnostiquer ou de traiter une maladie, ou pour modifier une fonction physiologique. Le CNPM est un établissement public, doté de l'autorité morale et de l'autonomie financière. Son financement est étatique et bien identifié dans le budget de la santé ; il est placé directement sous l'autorité du ministre de la Santé dont son représentant est président de son conseil d'administration. Le CNPM dispose d'un conseil scientifique qui oriente ses activités et émet un avis sur la promotion de ses cadres scientifiques et techniques. La pharmacovigilance se trouve donc dans une institution indépendante et séparée de l'autorité qui est chargée de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette dernière a son propre comité de pharmacovigilance pour décider de l'enregistrement des médicaments. Le CNPM y siège en tant que membre consultant, mais sans voix prépondérante lors des votes de délibération de la Commission nationale de nomenclature des médicaments (la commission d'AMM). L'action du CNPM est dirigée entièrement vers la surveillance des effets indésirables sur le terrain, dès que le médicament a été mis sur le marché par l'autorité d'enregistrement. Cette séparation des champs de compétences et l'indépendance de la pharmacovigilance par rapport à l'autorité technico-administrative qui délivre l'AMM, permet au CNPM de jouer pleinement son rôle d'acteur dynamique en santé publique pour la promotion de l'usage rationnel des médicaments, grâce à des enquêtes sur le terrain et par la formation des professionnels de la santé et des étudiants.

La promotion de l'usage rationnel des médicaments au CNPM

On parle d'usage rationnel des médicaments lorsque les patients reçoivent les traitements appropriés à leurs besoins médicaux, à des doses qui correspondent à leurs caractéristiques individuelles, sur une durée adaptée à leur état de santé et à moindre coût pour eux et pour leur collectivité (définition de l'OMS).

La promotion de l'usage rationnel des médicaments se fait au niveau des polycliniques et des centres de santé qui sont regroupés en établissements publics de santé de proximité (EPSP), financièrement autonomes en Algérie (avec un budget identifié dans le budget national de la santé). La pharmacovigilance développe l'usage rationnel des médicaments par des enquêtes sectorielles en santé primaire, afin d'émettre des recommandations aux directions des EPSP et pour mieux intervenir en matière de formation continue des praticiens de la santé.

Les enquêtes sur les niveaux d'usage rationnel des médicaments

Elles ont pour but d'évaluer le niveau d'usage des médicaments dans les polycliniques et les centres de santé au service d'une population donnée, par l'utilisation d'indicateurs définis selon le programme INRUD (*International Network for Rational Use of Drugs*) avec l'OMS (10). Les enquêteurs sont des médecins et des pharmaciens travaillant dans l'établissement choisi et qui reçoivent une formation de deux semaines sur la méthode de l'étude, les phases de l'évaluation et la mise en œuvre de l'étude. Ils apprennent à exploiter les résultats afin de faire des recommandations permettant de développer l'usage rationnel des médicaments. À la fin de la formation au CNPM, les apprenants montent leur propre enquête et évaluent les performances de leur établissement de travail, en utilisant les principaux indicateurs (*indicateurs de prescription*, indicateurs de prise en charge du malade, c'est-à-dire la durée de consultation, la durée de la dispensation des médicaments, l'information du malade sur sa maladie et ses médicaments, les *indicateurs de services de l'établissement*, autrement dit combien de médicaments ont été effectivement dispensés, combien de malades bénéficient des services de la sécurité sociale). À la fin de l'étude de leur établissement, les enquêteurs discutent en séminaire au CNPM avec d'autres invités (ONG de malades et de professionnels) pour arrêter trois types de recommandations :

- éducatives en matière de besoins en formation pour améliorer l'usage rationnel des médicaments,
- managériales pour améliorer la prise en charge des malades par l'établissement de santé primaire,
- réglementaires s'ils jugent que des textes manquent pour garantir une meilleure prise en charge des malades.

Le CNPM a pour obligation de transmettre ces recommandations aux départements concernés du ministère de la Santé et de suivre leur réalisation sur le terrain.

Les formations de formateurs en vue de promouvoir les bonnes pratiques de prescription et de dispensation des médicaments comme réponses aux enquêtes sur le terrain

La formation continue des médecins vise l'acquisition d'aptitudes pour faire des prescriptions rationnelles et pour acquérir de bonnes pratiques de prises en charge des malades.

La formation continue des pharmaciens vise l'acquisition d'aptitudes pour donner des conseils au patient en conformité avec les données actualisées de la science et pour sécuriser le traitement médicamenteux avant de le dispenser. Elle vise en outre, à intégrer le pharmacien à l'équipe soignante dans la prise en charge des malades, grâce à l'information du médecin traitant et du patient à l'officine.

Les formations se présentent sous forme de compléments aux connaissances acquises dans les facultés de médecine et de pharmacie sans jamais s'y substituer, puisqu'elles visent en premier lieu à faire apprendre des gestes et des comportements adaptés à chaque patient. Des simulations et des jeux de rôles permettent d'enseigner des méthodes de transfert des connaissances académiques en attitudes professionnelles pratiques psychomotrices et psychoaffectives pour répondre aux attentes des malades devant leur médecin et leur pharmacien.

À la fin de leur apprentissage, les praticiens formés reviennent dans leurs établissements d'origine et le CNPM les aide à organiser des formations au niveau local.

Un enseignement parallèle facultatif de cinq jours en pharmacocinétique permet aux médecins qui le désirent de recevoir une formation plus spécifique permettant de mieux adapter les posologies de médicaments à chaque malade selon ses caractéristiques cliniques.

La diffusion d'informations sur les médicaments

L'information sur les effets indésirables des médicaments et des vaccins et celle destinée à l'usage rationnel se faisaient au moyen d'un bulletin périodique en pharmacovigilance qui a montré rapidement ses limites. Le bulletin d'information de pharmacovigilance (BIP), qui a été lancé en 1986, a vu sa consultation baisser à l'instar de la presse écrite en ce siècle d'internet. Nous avons finalement opté pour un site web (www.cnpm.org.dz) qui permet aussi de mettre en ligne les déclarations d'effets indésirables des médicaments, des vaccins et les incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux (matériovigilance).

Le développement académique de la prescription rationnelle des médicaments

Il est l'œuvre d'enseignants du CNPM dans le cadre de la formation des étudiants en pharmacologie de troisième année de médecine et en thérapeutique en sixième année, juste avant leur internat en septième année. La thérapeutique est enseignée sous forme d'apprentissages par problèmes selon une méthode logique, déduc-

tive en six étapes (en algorithmes) pour maximiser l'utilisation des connaissances du cursus des études médicales, afin de faire une prescription rationnelle.

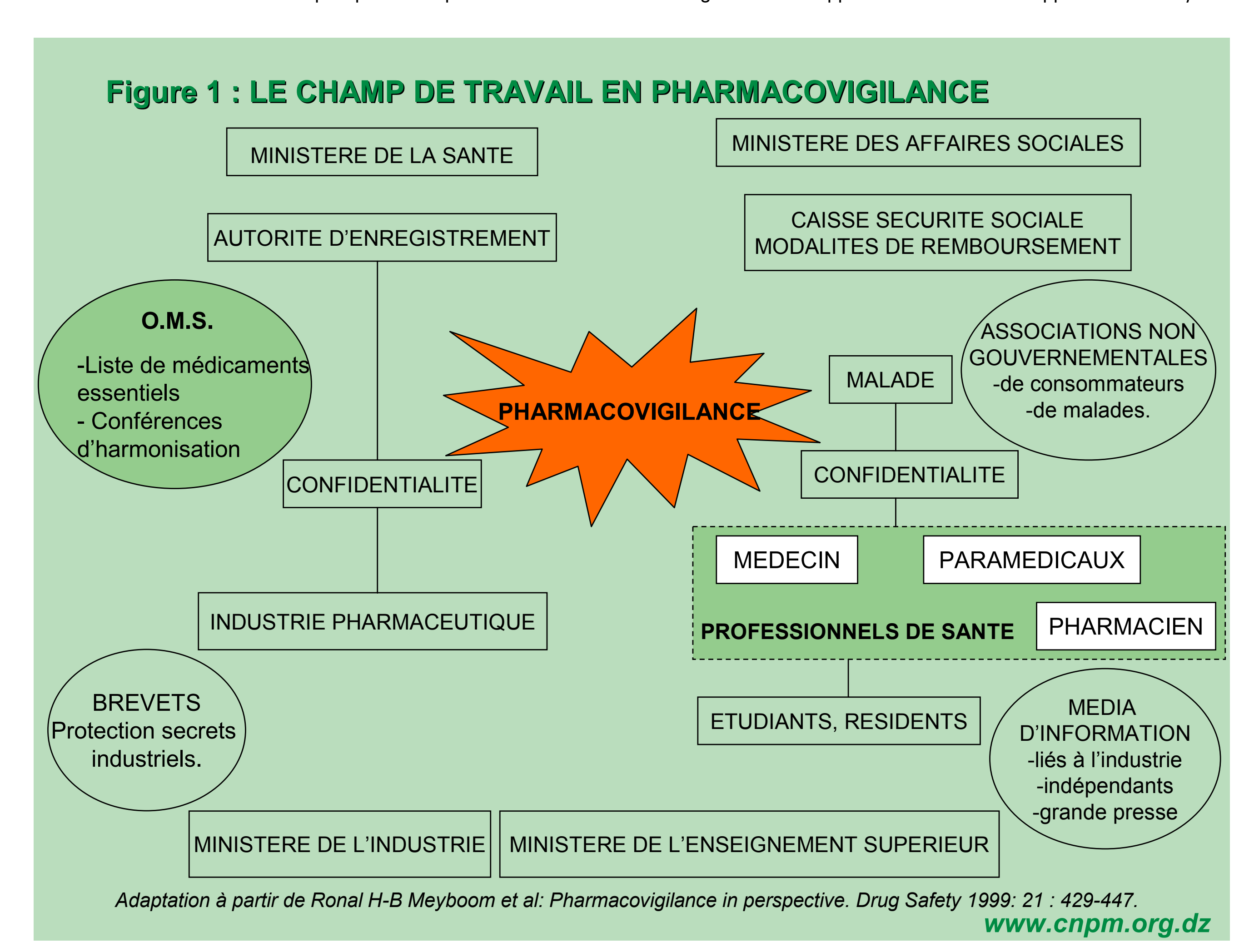
Un enseignement de la lecture critique des essais cliniques y est associé ; il est récent et permet à nos étudiants d'aborder les questions d'efficacité des médicaments dans un climat de débat scientifique contradictoire qui permet d'identifier le bon médicament.

La perception de la pharmacovigilance dans son environnement

Le champ de travail de la pharmacovigilance est encombré d'interventions multiples émanant de nombreux partenaires ayant des intérêts complémentaires souvent, mais pouvant aussi entrer en conflits d'intérêts dans d'autres occasions, comme il est montré à la figure 1. La culture du confidentiel et du secret (secrets sur les brevets, sur les stratégies commerciales des firmes et des importateurs privés de médicaments) est souvent un obstacle de taille qui entrave le travail en pharmacovigilance. Elle se trouve confrontée à des autorités politiques, au monde des affaires et de la finance qui constitue un terreau aussi fertile qu'imprévisible pour les scientifiques. D'autre part, des bénévoles en quête de savoir pour mieux faire avancer la cause qu'ils défendent, ou des professionnels de santé qui veulent améliorer les bénéfices thérapeutiques pour leurs malades, ou encore des étudiants à la recherche de connaissances pour mieux exercer plus tard, sont autant de partenaires de la pharmacovigilance avec des buts et des attentes différentes. Le foisonnement d'intérêts (et de conflits d'intérêts) complique la perception de la pharmacovigilance par les décideurs et ne participe pas à l'épanouissement de sa décision autonome (elle est souvent incluse sans budget propre dans une agence du médicament aux activités multiple. Cette situation est plus compliquée dans les PED où il n'existe pas de contrepouvoirs au sein de la société civile qui défendent les intérêts des consommateurs et des malades. La figure ci-dessous donne un aperçu de l'environnement de la pharmacovigilance en Algérie.

Les perspectives futures en pharmacovigilance

La grippe aviaire et la grippe porcine A/H1N1 ont été des occasions pour mettre en œuvre de nouvelles stratégies de mise sur le marché de nouveaux vaccins dirigés contre les pandémies. La stratégie de développement des vaccins appelée "*mock up*" où



Adaptation à partir de Ronal H-B Meyboom et al: Pharmacovigilance in perspective. Drug Safety 1999: 21 : 429-447.

ceux-ci sont préparés à l'avance (avant la pandémie) par les industriels, à partir de la souche jugée infectante, permet aux laboratoires de faire toutes les études d'avance sur la qualité, l'efficacité, l'innocuité du vaccin pour préparer un dossier d'AMM à soumettre en cas d'urgence.

Ainsi, lorsque la pandémie se déclare, il n'y a plus qu'à produire immédiatement le vaccin, ou bien à faire les adaptations nécessaires si la souche a muté, tout en gardant les avantages offerts par les études préliminaires qui ont été faites en période hors crise. Cette tendance a facilité l'enregistrement des vaccins de la grippe A/H1N1 lorsque l'OMS a signalé le risque élevé de pandémie. La grippe A/H1N1, présentée comme ayant un pouvoir pathogène élevé, a nécessité en outre la mise au point d'un agent vaccinal entraînant un taux élevé d'anticorps pour être totalement préventif, d'où l'idée de rajouter les adjuvants MF 59 et ASO3 pour booster les titres d'anticorps corporels. Le rajout de ces adjuvants n'a pas été du goût de tous les scientifiques (on savait que ces adjuvants provoquaient un syndrome de Guillain Barré par million de sujets vaccinés lors des vaccinations des soldats de la guerre du Golfe de 2003), ce qui a entraîné une polémique qui a commencé aux Etats-Unis en été 2009 et a gagné petit à petit l'ensemble de la planète.

Ces polémiques posaient le problème en termes d'innocuité et non d'efficacité de ces vaccins et les media s'en sont saisis. La pharmacovigilance des vaccins (la vaccinovigilance) est devenue le dernier recours pour faire accepter les vaccins de la grippe A/H1N1 décriés par des populations qui doutaient quant à la sécurité de ces vaccins présentés comme un dernier recours devant un risque mortel imminent et planétaire selon les responsables de la santé.

À mon sens, contrairement à la tragédie de la thalidomide où ce sont les officiels et les professionnels de la santé qui furent alertés par l'accident, lors de la pandémie de grippe A/H1N1 c'est plutôt la population qui a compris que l'on ne pouvait plus se passer de surveillance des effets indésirables et de pharmacovigilance des vaccins pour plus de sécurité vaccinale. Le monde politique, qui devrait être à l'avenir un peu plus sensible aux vœux des populations, devrait comprendre qu'un système de pharmacovigilance indépendant des pressions et des conflits d'intérêts lors de l'enregistrement des médicaments (et des vaccins) et fonctionnant correctement, aidera sans doute à obtenir une meilleure sauvegarde de la santé de la population. La pharmacovigilance a semblé pendant la pandémie de 2009 devenir subitement l'institution la plus propice pour développer un climat de confiance entre la population et ses décideurs politiques d'une part, puis ses responsables de santé d'autre part, dans une période empreinte de crise de confiance.

S'il y a une leçon à tirer de la pandémie de grippe A/H1N1, elle parait être la suivante : la pharmacovigilance doit connaître un regain d'intérêt et un renouveau en ce début de seconde décennie du 21e siècle, si l'on veut faire face à l'avenir aux nombreux périls qui nous attendent du fait des insuffisances des politiques de prévention en santé et d'une absence de lutte efficace et concertée pour la protection de notre environnement. Il y aura d'autres alertes aux pandémies à l'avenir et la pharmacovigilance devra apporter chaque fois une contribution plus décisive qui ne sera plus celle des déclarations d'effets indésirables aux vaccins à l'échelle d'individus, mais plutôt d'une collectivité entière du fait des vaccinations en masses. Les rapports des politiques, des industriels et des professionnels en santé avec les populations désinformées ont besoin d'être repensés dans le sens d'une sécurité générale où chaque acteur doit prendre ses responsabilités pour qu'elle devienne efficace et à moindre coût économique et social. La pharmacovigilance peut devenir un facteur décisif de veille pour limiter les risques en période de crise internationale et augmenter la confiance dans les décisions en santé publique ■

....

a- Directeur général du Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance - Route du Petit Staouéli, N.I.P.A, Dely Brahim, 16000 Alger. Tél/fax : (00213) 21 363 671.

b- Malformation congénitale caractérisée par l'absence ou le raccourcissement de la racine d'un membre, alors que la partie distale est plus ou moins bien formée.

1- Venulet J., *Effets indésirables de médicaments et pharmacovigilance*. Thérapeutique Médicale. Jean Fabre (éd.) Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1978 ; 12 – 21.

2- Dollery C.T., Rawlins M.D. "*Monitoring Adverse Reactions to Drug*". *BMJ* 1977 ; 1 : 96 - 97

3- Jick H. *In hospital Monitoring of Drug Effects. Post accomplishment and future needs. Computer Aid to Drug Therapy and to Drug Monitoring*. IFIP, North-Holland Pusblishing Company, 1978.

4- Jick H. "*Comprehensive Drug Surveillance*". *JAMA* ; 213 : 1455 - 1460

5- Begaud B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier G. "Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments". *Thérapie* ,1985 ; 40 : 111 – 118.

6- Dukes M.N.G. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Thirteenth edition. Elsevier 1996 : 1584 p.

7- Aronson J.K., Dukes M.N.G. *Meyler's Side Effect of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reaction and Interactions*. Fifteenth edition. Elsevier 2007; 6 volumes.

8- *International Society of Drug Bulletins : Berlin Declaration on Pharmacovigilance*. ISDB Workshop. Berlin, January 2005.

9- "Présentation du Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance", *Bulletin d'Information de Pharmacovigilance et de Matériovigilance* 2005 ; 7 : 1-5.

10- WHO, *How to investigate drug use in health facilities. Selected drug use indicators*. International Network for Rational Use of Drugs, World Health Organization, 1993 : 87 p.

Développer la pharmacovigilance dans son aire sanitaire : objectifs et méthode

Dr Edinam Agbenu, pharmacien, Togo

« Pour suivre le traitement, vous devez être en très bonne santé parce qu'en plus de la maladie, vous devez supporter le médicament », disait Molière (1622-1673).

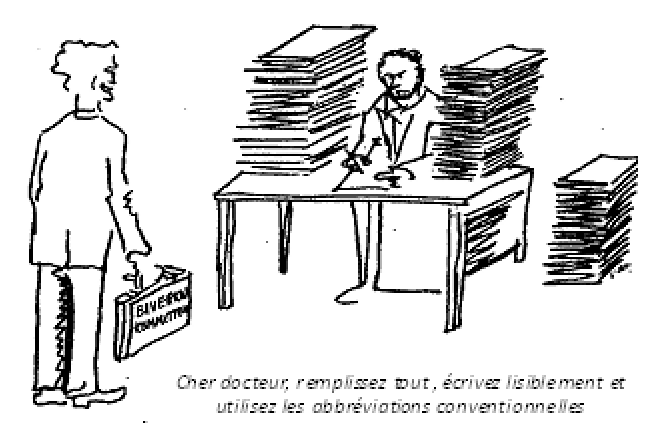
Alors que les professionnels du médicament sont tous conscients qu'il n'existe pas de médicament sans effet indésirable et qu'il est nécessaire de surveiller le profil de sécurité des médicaments mis sur le marché, il est notoire que jusqu'à un passé récent, seulement quelques pays africains disposaient d'un système formel de pharmacovigilance. Un réveil est tangible toutefois et la pharmacovigilance, même si elle est coordonnée par un centre de pharmacovigilance, ne peut être viable que si les acteurs du terrain s'y impliquent

Ce document présente sommairement la méthodologie en pharmacovigilance. Ainsi, nous espérons rendre accessible la pratique de la pharmacovigilance à tous les professionnels désireux de la développer dans leur aire sanitaire : officine, zone, province, district, hôpital, service, entre autres.

Les activités qui entretiennent un système de pharmacovigilance sont : la notification, la collecte des notifications, l'analyse des notifications, les enquêtes pharmacoépidémiologiques, l'information sur le médicament.

La notification : objectif et procédures

La notification est la déclaration à un système de surveillance d'au moins un effet indésirable suspect chez un patient après l'administration d'au moins un médicament. Le support utilisé pour la déclaration est la fiche de notification. La fiche de notification est généralement disponible au centre de pharmacovigilance ou à l'unité qui en fait office. Lorsqu'il n'y en a pas, le professionnel qui souhaite organiser la pharmacovigilance dans sa zone peut en produire une. Elle doit être facile à remplir et collecter des informations sur le patient, les médicaments pris pendant la période, l'effet



La notification est une contrainte nécessaire pour assurer aux malades la sécurité à l'emploi des produits de santé.

Fiche de notification (exemple page 10)

Le patient : toutes les données permettant d'apprécier les actions possibles du médicament et d'éliminer les diagnostics différentiels probables : l'identité, l'âge, le sexe, le poids et la taille.

L'effet indésirable : la description de l'effet, la date de l'événement, la date de la notification, les éventuels examens complémentaires ayant permis de confirmer l'effet, les éventuels antécédents médicaux du patient, les éventuelles causes pouvant expliquer l'événement, la chronologie d'apparition de l'effet par rapport à la prise médicamenteuse et l'évolution de l'effet (diminution/disparition) après arrêt/diminution de la dose du médicament.

Le (s) médicament (s) : tous les médicaments, les vaccins, les produits sanguins, les dispositifs médicaux, et les produits à base de plante pris par le patient : le nom, la dose, la fréquence, la voie et le site d'administration, la date de la prise et le motif d'utilisation.

Le notificateur : identité, adresse, numéro de téléphone, profession et qualification.

(les effets) indésirable (s), le notificateur.

Pour entretenir la notification, il faut reproduire la fiche de notification et la rendre disponible auprès des prescripteurs, dans les officines et dans les hôpitaux au niveau des points de consultation et d'hospitalisation. Un circuit de collecte et le point de chute des notifications doivent être identifiés et précisés.

L'analyse des notifications : au cas par cas ou statistique

Deux types d'analyse sont possibles : l'analyse au cas par cas ou imputabilité et l'analyse statistique.

L'imputabilité est l'analyse causale du lien susceptible d'exister entre le médicament et l'effet indésirable. Il s'agit de rapprocher la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du médicament de la physiopathologie de l'effet indésirable. Les outils utilisés sont la méthode d'imputabilité et les documents de pharmacologie et de médecine interne. Pour s'organiser il faut choisir une méthode d'imputabilité et constituer une équipe de trois à cinq personnes, incluant au moins un clinicien, un pharmacien et, si possible, un médecin relevant de la spécialité médicale concernée par l'effet indésirable. Alors que la notification ne doit être basée que sur la suspicion d'effet indésirable, l'imputabilité est nourrie par toutes les informations permettant d'écarter les autres diagnostics différentiels et requiert pour cela une notification de qualité. Associer les notificateurs aux séances d'imputabilité permet d'améliorer au fur et à mesure la qualité des notifications.

L'analyse statistique requiert qu'une base de données soit constituée à partir des notifications. Tout logiciel permettant une analyse statistique peut être utilisé : Vigiflow, Epi Info, SPSS, Sphinx, Excel,

Conseils pour la notification

Notifier les cas d'effet indésirable avec :

- médicaments et autres produits de santé (vaccins, produits biologiques, produits cosmétiques, produits diététiques, dispositifs médicaux, etc.),
- remèdes traditionnels et plantes médicinales, etc.

Notifier même si :

- vous n'êtes pas sûr que le produit soit la cause de l'effet indésirable,
- vous ne disposez pas de toutes les informations au niveau de la fiche.

entre autres. La saisie des données doit être précédée de la confection du masque de saisie et de l'harmonisation des termes. Par exemple, "céphalées" sera différencié de " céphalée" par l'outil informatique, de même que "aspirine" de "acide acetyl salicylique". L'analyse statistique la plus simple consiste à suivre périodiquement les fréquences de survenue des effets indésirables, des médicaments particuliers, des terrains physiopathologiques (femmes enceintes, enfants, âge avancé, etc.) Il s'agit également de faire des tableaux croisés entre médicaments et effets.

Lorsqu'il existe un centre ou une unité nationale de pharmacovigilance, il est important de lui transférer une copie de toutes les notifications reçues dans l'aire sanitaire. Cela permet la mise en commun des informations, de manière à amplifier les signaux non détectables au niveau d'une seule aire sanitaire.

Intérêts de réaliser des études pharmacoépidémiologiques

Il s'agit ici des études transversales, cas-témoins ou de cohorte. Elles requièrent qu'un protocole soit rédigé et un comité d'investigation constitué. Elles permettent une évaluation approfondie d'un risque déterminé lors de l'analyse de routine (effet fréquent, grave ou nouveau, médicament fréquemment notifié). Elles permettent également une surveillance particulière : femmes enceintes, personnes âgées, médicament nouveau, médicament de consommation abusive, entre autres.

Importance de l'information sur le médicament

Certains prescripteurs ne disposent pas de dictionnaire thérapeutique, ce qui augmente le risque de prescription non indiquée ou de sous information du patient quant à la survenue des effets indésirables et à la conduite à tenir. En outre, l'information sur le médicament permet d'entretenir l'engagement des prescripteurs à notifier. Un bulletin d'une feuille ou une lettre d'information périodique suffisent généralement, surtout que le temps de lecture est réduit. Les rubriques peuvent consister en : un point sur la pharmacovigilance dans la zone, un extrait d'un dictionnaire thérapeutique, une information sur un médicament particulier ou sur un effet.

La pharmacovigilance est une responsabilité partagée entre tous les acteurs du système de santé dans une ambiance de confiance, de confidentialité, de concertation et de synergie. Oser prendre la plume pour prescrire un médicament, oser servir une prescription, oser importer, promouvoir ou administrer un médicament, c'est prendre le temps d'assurer une pharmacovigilance effective à son niveau d'exercice ■

Liens utiles :

www.who-umc.org

www.everyoneweb.fr/pharmacovigilance

Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments

Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance.

publié par le Centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments (UMC) en 2000.

Stora Torget 3, S-753-20

Uppsala, Suède

Tél. : +46 18 65 60 60

Fax : +46 18 65 60 60

E-mail : info@who-umc.org



A télécharger : http://www.who-umc.org/graphics/7125.pdf

Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments

Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments n°9

Organisation mondiale de la santé, Genève, 2004.



A télécharger : http://www.who-umc.org/graphics/7126.pdf

REPUBLIQUE TOGOLAISE
MINISTERE DE LA SANTÉ

CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

FICHE DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES DES MÉDICAMENTS, VACCINS ET PRODUITS DE SANTE

PATIENT

Nom et prénom	Age	Sexe	Poids (kg)	Taille (cm)
		☐ M ☐ F		

Si sexe féminin, grossesse en cours ? : ☐ Oui ☐ Non Date des dernières règles : ……………………………………

☐ Tabac ☐ Alcool ☐ Remède traditionnel ☐ Traitement chronique ☐ Précisez ……………………………………

Antécédents médicaux pertinents, réaction antérieure au médicament, examens de laboratoire, commentaires *(ajouter une feuille supplémentaire si nécessaire)*……………………………………

……………………………………

……………………………………

Adresse : …………………… Tel :…………………… Ville/village: …………………… Préfecture:……………………

MEDICAMENT(S) ET/OU PRODUIT(S) PRIS DANS LA PERIODE

Nom commercial	Date de pérempt	Lieu d'achat	Voie et site d'admin	Posologie	Date de prise		Motif du traitement
					Début	Fin	

Cochez en cas de : ☐ Automédication ☐ Pharmacodépendance ☐ Erreur thérapeutique

Si Vaccin : lequel ? …………………………………… n° de lot : *vaccin* ………………… *solvant* …………………

Lieu de vaccination : ☐ public ☐ privé ☐ Campagne de vaccination ☐ Précisez ……………………

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Description de l'effet indésirable : ……………………………………

……………………………………

……………………………………

……………………………………

Délai d'apparition : /__/__/ minutes / heures / jours / mois (*encerclez la mention utile*)

Evolution		Prise en charge	
☐ Guéri	☐ Complications	☐ Hospitalisation	☐ Prolongation d'hospitalisation
☐ Pas encore guéri	☐ Séquelles	☐ Traitement correcteur ……………………………………	
☐ Décès	☐ Pronostic vital		

Arrêt du médicament : ☐ Oui ☐ Non Diminution de la dose du médicament : ☐ Oui ☐ Non

Si arrêt ou diminution de dose, l'effet indésirable a-t-il : ☐ Disparu ☐ Diminué ☐ Non applicable

Au cas où vous auriez réintroduit le médicament, l'effet indésirable est-t-il réapparu ? : ☐ Oui ☐ Non

NOTIFICATEUR

Nom et prénoms	Téléphone / Fax	Date	Signature :
……………………	……………………	……………………	

Profession : ☐ Médecin ☐ Pharmacien ☐ Assistant médical ☐ Sage femme ☐ Infirmier ☐ Autres

Région	District	Formation sanitaire	Service
……………………	……………………	……………………	……………………

L'identité du notificateur et celle du patient demeurent strictement confidentielles.

INFLUENCES ICH : un club restreint d'agences et de firmes pharmaceutiques impose ses règles

Suite de la page 1



Ce rôle a été évoqué en termes critiques dans la déclaration d'Uppsala dès 1996 (2). Pourtant, cette instance semble bien installée dans le fonctionnement quotidien de la politique européenne du médicament (3). La référence à l'ICH, dans les propositions de la Direction Générale Entreprises de la Commission européenne relatives à la pharmacovigilance, a été dénoncée par le Collectif Europe et Médicament (4). Malgré cela, cette organisation reste encore largement méconnue des professionnels de santé et du grand public.

Comment est née l'ICH ? Qui la compose et quelles sont ses activités ? Quelle est sa légitimité ? Quel est l'impact d'une telle organisation sur les malades et les soignants ? Voici des éléments de réponse.

Stratégie d'ouverture des marchés sous couvert d'harmonisation internationale

La création de l'ICH est survenue dans le cadre d'un long processus de régulation du marché pharmaceutique et de mondialisation de l'économie.

La sécurité, à l'origine des AMM et des agences

Aux États-Unis d'Amérique, une erreur de formulation d'un sirop conduisant à des décès d'enfants dans les années 1930 a été à l'origine de la mise en place d'un système d'AMM, sous la responsabilité de la *Food and Drug Administration* (FDA) (5). Au Japon, l'obligation d'une AMM pour toutes les spécialités pharmaceutiques a commencé à s'imposer au cours des années 1950. Dans de nombreux pays européens au cours des années 1960, la nécessité de la mise en place de procédures d'AMM s'est concrétisée à la suite du désastre des malformations causées par le thalidomide (6) (7) (8).

Les années 1960 et 1970 ont vu le renforcement des processus de mise sur le marché avec le développement de réglementations, de procédures d'enregistrement et de recommandations pour l'évaluation des données concernant l'efficacité, la sécurité, et la qualité pharmaceutique des médicaments (8). Dans le même temps, l'industrie pharmaceutique s'est largement internationalisée, le marché pharmaceutique devenant un marché global.

Lobbying des firmes

Des réglementations de plus en plus nombreuses, et à juste titre plus contraignantes, ont conduit à un ralentissement dans l'examen des demandes d'AMM au cours des années 1980. Ce phénomène a conduit les firmes à se rapprocher de la FDA pour élaborer de nouvelles règles (9). En Europe, la mise en place de nouvelles procédures pour rendre les AMM valides dans les différents pays de l'Union Européenne (procédure centralisée, AMM par reconnaissance mutuelle) s'est faite avec la création de l'Agence européenne du médicament (EMEA) en 1995.

Protectionnismes nationaux

Le Japon est resté longtemps fermé aux influences étrangères, la plupart des médicaments commercialisés dans ce pays provenant de firmes locales, en raison de procédures d'enregistrement difficiles à satisfaire par les firmes étrangères (9).

C'est dans ce contexte qu'ont eu lieu des discussions bilatérales entre Europe et Japon d'une part et entre États-Unis d'Amérique et Japon d'autre part. L'enjeu de ces discussions était surtout l'ouverture du Japon aux firmes européennes et étatsuniennes. Dans le même temps, les firmes européennes ont aussi revendiqué un accès plus facile au marché étatsunien (10).

Les firmes pharmaceutiques, de moins en moins nationales, ont cherché à pouvoir mettre leurs spécialités pharmaceutiques rapidement sur le marché dans le monde entier, sur la base d'un dossier unique. Elles ont joué un rôle moteur dans l'harmonisation des normes qui leur était appliquées. Et c'est à l'occasion d'une réunion de l'*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (Efpia), en avril 1990, que fut officialisée la création de l'ICH, conjointement par les agences officielles du médicament et les syndicats des firmes des trois principaux marchés du médicament (5).

ICH : un club fermé d'agences et de firmes

Depuis sa création, l'ICH comporte six membres qui ont droit de vote au comité directeur qui représentent respectivement l'Europe, le Japon et les États-Unis d'Amérique : la Commission Européenne et l'Efpia, le ministère japonais de la Santé et des Affaires sociales et la Jpma (*Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association*), la FDA et la Phrma (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*) (1). Le secrétariat de l'ICH est assuré par l'Ifpma, organisme regroupant des firmes pharmaceutiques, domicilié à Genève.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), le ministère de la Santé canadien et l'Aele (Association européenne de libre-échange) siègent seulement en qualité d'observateurs, sans droit de vote au comité directeur de l'ICH (a) (1).

Aucune association professionnelle de soignants, aucune association de malades ou de consommateurs, aucun gouvernement ou

autorité de santé de pays du Sud, aucune firme spécialisée dans les génériques, aucun groupe publiant une pharmacopée ne sont représentés au sein de l'ICH.

Objectif affiché : plus vite et moins cher

Les trois agences et les trois syndicats de firmes qui composent l'ICH ont pour objectif affiché de discuter des aspects techniques et scientifiques des procédures d'AMM (1). Précisément, l'objectif est présenté ainsi sur le site internet de cet organisme : « faire des recommandations sur les moyens de parvenir à une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application de recommandations techniques et de procédures en vue de l'enregistrement de nouveaux médicaments dans le but de réduire ou d'éliminer la nécessité de dupliquer les diverses études réalisées au cours du développement des nouveaux médicaments. L'objectif d'une telle harmonisation est de réaliser des économies sur l'utilisation des ressources matérielles, animales et humaines et d'éliminer les délais inutiles dans le développement et la mise à disposition des nouveaux médicaments tout en maintenant la qualité, la sécurité et l'efficacité, et les obligations réglementaires pour protéger la santé publique » (5).

Ces objectifs ont été résumés par le directeur de l'Agence européenne du médicament lors d'une conférence en novembre 2008 à Bruxelles : améliorer l'efficience du développement de nouveaux médicaments et les procédures de régulation. Ces objectifs sont réalisés par le développement et l'implantation de lignes directrices harmonisées (alias "*guidelines*") et de standards (11).

Guidelines de standardisation

Il existe trois types de guides de pratiques, alias *guidelines*: sur l'efficacité, les effets indésirables et la qualité pharmaceutique. Mi-2009, 17 *guidelines* concernaient l'étude de l'efficacité des médicaments, 16 l'étude de leurs effets indésirables, 23 la qualité pharmaceutique (11).

L'ICH produit également un dictionnaire, dit MedDRA (*Medical Dictionnary for Regulatory Activities*) dont l'objectif est de définir une terminologie médicale, multilingue et harmonisée. Cette terminologie concerne notamment les définitions des maladies, les termes employés lors des essais cliniques, les termes utilisés pour définir les effets indésirables et leur gravité, etc. (9) (12). D'autres documents produits par l'ICH sont plus techniques (11).

Un processus d'élaboration en vase clos

Ces *guidelines* sont élaborés par une procédure en cinq étapes.

Un comité technique composé à part égale de représentants des agences et de représentants des firmes élabore un document de travail sous la direction d'un rapporteur, qui peut être soit un industriel soit un membre d'une agence de régulation (1re étape).

Ce document de travail est soumis pour approbation au comité directeur de l'ICH (2e étape).

Vient ensuite une 3e étape de consultation dans les trois régions sous l'égide de leurs agences perspectives, à l'issue de laquelle intervient une réécriture par un rapporteur.

Le comité directeur valide ensuite le document final (4e étape). À ce stade, si le document final diffère sensiblement du document mis en consultation, les représentants des firmes peuvent demander au comité directeur une nouvelle consultation.

La dernière étape est la procédure finale d'adoption par les autorités des États-Unis d'Amérique, du Japon et d'Europe (9).

Lobbying pour imposer partout les normes ICH

L'ICH considère que les procédures d'harmonisation dans les trois agences qui la concernent sont en bonne voie. Plutôt que la production de nouvelles guidelines, la priorité pour ces agences est désormais l'actualisation de ces *guidelines*.

À partir de 1999, l'ICH a mis en place une politique visant à faire appliquer ses guidelines en dehors des États-Unis, du Japon et de l'Union Européenne. Elle s'est d'abord tournée vers les divers groupes régionaux d'harmonisation qui ont vu le jour à travers le monde : Apec (*Asian Pacific Economic Cooperation* dont deux pays ICH font partie : le Japon et les États-Unis d'Amérique), Asean (*Association of South-East Asian Nations*), GCC (*Gulf Cooperation council*), Pandrh (*Panamerican Network for Drug Regulatory Harmonization* dont font partie les États-Unis d'Amérique) et Sadc (*Southern African Development Community*). Puis elle s'est adressée directement aux autorités de régulation d'États non membres de l'ICH (Chine, Inde, Brésil, Russie, etc.) (11).

Des membres de ces groupes d'harmonisation régionaux, et des représentants de ces États sont régulièrement invités par l'ICH pour s'entraîner à l'utilisation des *guidelines*, observer (sans droit d'intervention) leurs étapes d'élaboration, etc. L'objectif clairement énoncé est que les normes ICH s'appliquent de plus en plus à travers le monde (11 à 15).

Dans le même esprit, pour que ses documents et notamment le dictionnaire MedDRA deviennent la référence en termes de nomenclature internationale, l'ICH a entamé des discussions avec les grands organismes internationaux qui établissent des normes, tels que l'Organisation internationale de standardisation (système ISO) (15).

Des travaux orientés vers l'intérêt des firmes

Notre recherche documentaire n'a trouvé que peu de *guidelines* publiés par l'ICH ayant donné lieu à des analyses publiées par des experts indépendants. Une équipe a publié des analyses concernant deux *guidelines* de la série efficacité (b) et deux *guidelines*

de la série effets indésirables (c). Une autre équipe a évalué un *guideline* concernant les effets indésirables (d). D'autres auteurs ont évalué un *guideline* concernant la qualité pharmaceutique (e) (16 à 26). Il s'y ajoute un avis de l'OMS sur les *guidelines* "Qualité pharmaceutique" (1).

Ces études ne suffisent pas pour représenter une analyse exhaustive sur la qualité des *guidelines* de l'ICH, mais elles permettent néanmoins de dégager certaines tendances révélatrices.

Effets indésirables : diminuer les contraintes pour les firmes et rogner sur les garanties

Avant la procédure d'harmonisation, la durée des études de toxicité chronique chez les non-rongeurs était de six mois pour l'Agence européenne et de douze mois au Japon et aux États-Unis d'Amérique (14). La FDA a observé des toxicités graves entre six mois et douze mois. Malgré cela, la procédure ICH a conduit à recommander neuf mois, tout en acceptant que l'Agence européenne continue à demander seulement six mois (18).

À la fin des années 1970, les agences de régulation en Amérique du nord, en Europe de l'Ouest et au Japon recommandaient une étude du potentiel cancérogène chez deux espèces animales (rat et souris généralement) observées durant toute leur vie (20). Une enquête rétrospective sous l'égide de l'ICH, et portant sur les années 1992 à 1996, a montré au niveau de la FDA que des études limitées au rat n'auraient pas pu détecter un potentiel cancérogène dans 25 % des cas (20). Les recommandations ICH ont retenu que l'étude du pouvoir cancérogène devait avoir lieu sur deux espèces animales : une observée à vie mais l'autre durant seulement six mois (10,20).

L'ICH dispose de données montrant qu'environ un huitième des effets indésirables graves surviennent seulement après six mois (21). Malgré cela, l'ICH permet qu'en Europe une AMM puisse être octroyée avant que des études d'une durée d'un an soient disponibles.

La FDA demande aux firmes un rapport de pharmacovigilance tous les trimestres durant les trois premières années de commercialisation. L'Union Européenne et le Japon demandent seulement un rapport semestriel. L'ICH n'a pas recherché d'harmonisation de cette fréquence (21).

De même, pour les effets indésirables devant être signalés rapidement aux autorités de santé, l'ICH préconise l'attitude la moins contraignante, argumentant qu'il n'est pas nécessaire que les effets indésirables attendus, ceux non imputés au médicament, ou ceux jugés non graves fassent l'objet d'une notification précoce (21). Cette attitude va à l'encontre de la sécurité des patients car examiner les évènements indésirables non imputés au médicament dans un premier temps peut se révéler indispensable pour mettre en évidence des effets indésirables non encore connus. Tel fut le cas pour l'augmentation du risque suicidaire avec les inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine, et pour les risques cardiovasculaires du *rofécoxib* par exemple.

Qualité pharmaceutique : des contraintes accrues sans intérêt démontré pour les patients

L'OMS constate que l'ICH a imposé des normes rigoureuses pour la détection des impuretés dans les nouvelles substances thérapeutiques, sans démontrer que ces normes apportent un avantage en termes d'innocuité (1). Par contre, les coûts induits pour que les fabricants se conforment à ces normes sont considérables, et seules les grandes firmes pharmaceutiques peuvent les assurer. Les firmes pharmaceutiques de taille modeste, les fabricants de génériques et les firmes des pays du Sud risquent de ne pas pouvoir atteindre ces normes et donc de ne pas obtenir d'AMM pour leurs spécialités.

Des normes reflétant seulement le niveau de technologie (*technology driver*) et non conduites d'abord dans l'intérêt du malade (*patients-driver*) ont pour conséquence, sinon pour objectif, d'éliminer des producteurs dont les coûts de production inférieurs pourraient cependant être bénéfiques aux malades, au Nord comme au Sud.

L'ICH n'a pas à se substituer à l'OMS

Parmi les "clés du succès" de l'ICH, dont se félicitait le directeur de l'Agence européenne du médicament dans une conférence en novembre 2008, étaient cités : un secrétariat permettant une gestion efficace et le nombre limité des participants ayant des objectifs communs (11). Ces deux points posent des problèmes de fond.

Le secrétariat de l'ICH est tenu par les firmes pharmaceutiques qui disposent ainsi d'un poids prépondérant. L'ICH regroupe seulement des agences de certains pays riches et des industriels du médicament. Il s'agit d'un groupe de "personnalités" peu diversifié et partageant de nombreuses conceptions, qui ne reflètent qu'une minorité des intérêts en cause. Les malades et les soignants sont exclus de l'ICH. Les besoins spécifiques des pays démunis ne sont pas pris en compte.

Enjeu de l'ICH d'abord économique

Harmoniser les règles d'évaluation des nouveaux médicaments et d'obtention de l'AMM est un objectif louable si cela permet aux malades de disposer plus rapidement de médicaments représentant une réelle avancée thérapeutique, avec des garanties quant à leur sécurité d'emploi. Les bilans annuels de *Prescrire* montrent que cet objectif n'est pas atteint : peu de spécialités nouvelles apportent un progrès thérapeutique, et trop d'AMM sont accordées malgré l'existence de données défavorables, conduisant à un retrait précoce du marché (27).

INFLUENCES ICH : un club restreint d'agences et de firmes pharmaceutiques impose ses règles

Les quelques exemples cités plus haut de critiques de *guidelines* de l'ICH révèlent que ceux-ci favorisent les intérêts des grandes firmes pharmaceutiques en diminuant la longueur et le coût du développement des médicaments, au risque de diminuer le niveau de sécurité pour les malades.

Les normes des pays industrialisés à effet protectionniste

L'ICH a été créée pour harmoniser les normes entre trois agences dans les États les plus industrialisés (1). Or la politique actuelle de l'ICH vise à imposer ces normes à un nombre de plus en plus important de pays qui n'ont pas les mêmes priorités sanitaires ni les mêmes moyens techniques et financiers. Le remplacement des normes existant dans ces pays peut avoir un impact négatif sur la disponibilité des médicaments essentiels, sans bénéfice sanitaire par ailleurs.

C'est à l'OMS de fixer les normes

L'OMS est la seule organisation internationale juridiquement mandatée à l'échelon international par ses 193 États membres pour définir des normes mondiales de promotion et de protection de la santé (1). C'est à cette organisation qu'il revient de mettre en place une réflexion, avec consultation de tous les acteurs concernés par le médicament (gouvernements, agences, pharmacopées, firmes pharmaceutiques mais aussi associations de patients et associations de professionnels de santé).

Cette réflexion devrait répondre en priorité aux questions suivantes : dans quelle mesure est-il nécessaire de mettre en place une harmonisation ? Dans quels domaines (production, qualité pharmaceutique, évaluation de l'efficacité, des effets indésirables, etc.) ? Si une harmonisation paraît souhaitable, doit-elle être universelle, ou tenir compte des particularités propres à certains pays ? L'objectif pourrait être pour l'OMS de promouvoir des normes techniques " essentielles", représentant les compromis efficacité-sécurité-qualité-coût les plus favorables aux patients.

Si, après cette réflexion, des normes et guides de bonnes pratiques apparaissent souhaitables, ils devraient alors être rédigés par des spécialistes indépendants, sur des bases scientifiques et techniques objectives, en toute transparence, pour répondre avant tout aux besoins des malades ■

La Revue Prescrire 2010 ; 30 (317) : 222-225.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts ©Prescrire

....

a- *L'Aele inclut seulement l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et la Suisse ; seule cette dernière suit l'ICH.*

b- *E1 : étude de la population exposée pour évaluer les effets indésirables cliniques des médicaments proposés pour le traitement à long terme des maladies ne mettant pas en jeu le pronostic vital ; E2C : gestion des données concernant les effets indésirables cliniques : rapports périodiques sur les médicaments commercialisés.*

c- *S1 : évaluation de la cancérogénicité des produits pharmaceutiques ; S4 : durée des essais de toxicité chronique chez les animaux (rongeurs et non-rongeurs).*

d- *S7B : stratégie non clinique pour évaluer le risque de troubles de la repolarisation cardiaque retardés des médicaments.*

e- *Q2 : validation et procédures analytiques : textes et méthodologie.*

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Organisation mondiale de la santé "L'harmonisation mondiale et l'ICH" *Médicaments essentiels : le point* (30). Site www.who.int consulté le 11 mars 2009 : 7 pages.

2- Prescrire Rédaction "Pour la transparence des décisions officielles concernant les médicaments : la déclaration d'Uppsala" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (172) : 277-281.

3- Prescrire Rédaction "Redresser le cap de la politique du médicament" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (229) : 460-466.

4- Europe et médicament "Pharmacovigilance : la Commission européenne oublie l'intérêt général" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (311) : 696-702.

5- "History and future of ICH". Site www.ich.org consulté le 30 avril 2009 : 6 pages.

6- Prescrire Rédaction "L'AMM. Une référence méconnue mais nécessaire" *Rev Prescrire* 1982 ; **2** (18) : 13-21.

7- Prescrire Rédaction "EMEA (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments)" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (228) : 386-388.

8- Hauray B "L'Europe du médicament" Les presses Sciences Po 2006 : 25-29.

9- Rockhold FW "Industry perspectives on ICH guidelines" *Statist Med* 2002 ; **21** (19) : 2949-2957.

10- Abraham J et Reed T "Globalization of medicines control". In : Abraham J et Lawton-Smith H "The regulation of the pharmaceutical industry" London, Palgrave 2003 : 82-107.

11- Lönngren T "Overview of recent developments in ICH" Public ICH meeting 14 November 2008, Brussels. Site www.efpia.eu consulté le 30 avril 2009 : 27 pages.

12- Mozzicato P "MedDRA : development and use of standards for the exchange of information" Public ICH meeting 14 November 2008, Brussels. Site www.efpia.eu consulté le 30 avril 2009 : 22 pages.

13- Bawazir S "Perspective from Regional Harmonisation Initiative (RHI)" Public ICH meeting 14 November 2008, Brussels. Site www.efpia.eu consulté le 30 avril 2009 : 18 pages.

14- Wada K "Evolution and achievements of ICH-GCG (global cooperation group)" Public ICH meeting 14 November 2008, Brussels. Site www.efpia.eu consulté le 30 avril 2009 : 21 pages.

15- Arlett P "ICH regulators forum" Public ICH meeting 14 November 2008, Brussels. Site www.efpia.eu consulté le 30 avril 2009 : 14 pages.

16- ICH harmonised tripartite guideline "The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life threatening conditions E1". Site www.ich.org consulté le 4 mai 2009 : 3 pages.

17- ICH harmonised tripartite guideline "Clinical safety data management : periodic safety update reports for marketed drugs E2C (R1)" Site www.ich.org consulté le 4 mai 2009 : 25 pages.

18- ICH harmonised tripartite guideline "Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals S1B". Site www.ich.org consulté le 4 mai 2009 : 7 pages.

19- ICH harmonised tripartite guideline "Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) S4". Site www.ich.org consulté le 4 mai 2009 : 2 pages.
20- Abraham J et Reed T "Reshaping the carcinogenic risk assessment of medicines : international harmonisation for drug safety, industry/regulator efficiency or both ?" *Soc Sci Med* 2003 ; **57** : 195-204.
21- Abraham J et Reed T "Trading risks for markets : the international harmonisation of pharmaceuticals regulation" *Health Risk Soc* 2001 ; **3** (1) : 113-128.
22- Abraham J "Pharmaceuticals, the state and the global harmonisation process" *Aust Health Rev* 2004 ; **28** (2) : 150-160.
23- ICH harmonised tripartite guideline "The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals S7B". Site www.ich.org consulté le 4 mai 2009 : 10 pages.
24- Cavero I et Crumb W "ICH S7B draft guideline on the non-clinical strategy for testing delayed cardiac repolarisation risk of drugs : a critical analysis" *Expert Expert Opin Drug Saf* 2005 ; **4** (3) : 509-530.
25- ICH harmonised tripartite guideline "Validation of analytical procedures : text and methodology Q2 (R1)". Site www.ich.org consulté le 4 mai 2009 : 13 pages.
26- Shabir GA "Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis. Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US pharmacopeia and the International Conference on Harmonization" *J Chromatogr* 2003 ; **987** (1-2) : 57-66.
27- Prescrire Rédaction "L'année 2009 du médicament : trop peu de progrès pour soigner et trop de régressions" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (316) : 136-142.

Le modèle "agence" : un modèle pour l'administration de la réglementation pharmaceutique dans les pays en développement ?

Dr Alain Prat (a)

Dès le début des années 1970, plusieurs pays anglophones (Etats-Unis, Nouvelle Zélande, Royaume-Uni), sous l'impulsion de la théorie du "*New Public management*" ont introduit de nouveaux modes de gestion de l'administration publique. Ce phénomène s'est accéléré dans les années 1980 et 1990 touchant la plupart des pays européens, de nombreux pays d'Amérique Centrale, mais très peu de pays du continent africain.

Même si cette tendance a touché tout particulièrement les domaines de la réglementation économique, elle a été également suivie par plusieurs pays dans les domaines de la réglementation sociale et notamment la réglementation pharmaceutique.

Ces réformes ont modifié, souvent de manière radicale, le paysage administratif de ces pays donnant lieu à la création de nouvelles entités administratives que l'on peut regrouper sous la terminologie d'"agence". Ces nouvelles institutions, mises en place pour exercer des missions réglementaires pharmaceutiques revêtent des formes très variables selon les pays.

Les travaux menés sur les structures mises en place montrent que les responsabilités et les délégations attribuées, le niveau d'indépendance et les modalités de pilotage stratégique par leur organisme de tutelle sont très variables en raison des circonstances dans lesquelles a eu lieu leur établissement (crises sanitaires, crises économiques, etc..), des ressources disponibles, notamment humaines, et de l'influence des acteurs impliqués dans ces changements.

Les avantages avancés pour justifier ces réformes en profondeur étaient multiples, parfois motivés par des considérations politicien-

nes mais également doctrinales consistant à appliquer à l'administration publique une logique managériale propre à l'entreprise. Les principaux avantages étaient les suivants : une flexibilité accrue de ces organisations facilitant la mobilisation des ressources, une indépendance renforcée de l'expertise technique vis à vis du champ politique, ainsi qu'une amélioration de l'efficacité des procédures administratives destinée à renforcer la satisfaction des usagers (fabricants, patients). Ces éléments ont également été repris par l'Organisation mondiale de la santé dans sa documentation destinée aux autorités nationales de réglementation pharmaceutique. La mise en œuvre de ce nouveau type d'organisation du travail administratif a sans doute permis d'améliorer de manière notable les performances globales de l'action publique, même si aujourd'hui il est encore difficile de les mettre en évidence de manière formelle. Il faut cependant noter que de nombreuses études et rapports menés dans différents pays et concernant ces institutions soulignent régulièrement les imperfections de ce modèle. Les principaux commentaires relevés sont les suivants : l'existence d'un déficit démocratique de ces institutions (n'ayant pas l'obligation de rendre compte au domaine public), l'influence accrue de certains partenaires (notamment des industriels de l'industrie pharmaceutique dans le cas du médicament), le contrôle défaillant du politique et l'absence de pilotage stratégique, faute de moyens et de compétences. Tout en gardant à l'esprit ces axes d'amélioration identifiés, il faut cependant envisager de quelle manière la mise en place de ce nouveau mode de gestion du domaine pharmaceutique administratif peut être bénéfique aux pays en développement et en quoi ce modèle est susceptible de satisfaire à leurs contraintes spécifiques et de répondre à leurs besoins.

La situation des pays en développement, notamment des pays africains, est une triste réalité, qui a été décrite à de nombreuses reprises, en particulier dans le domaine de la réglementation pharmaceutique. L'Organisation mondiale de la santé, notamment suite aux évaluations des autorités de réglementation pharmaceutique qu'elle est amenée à réaliser, a mis en exergue les capacités limitées de ces autorités, la forme bureaucratique des administrations publiques en place ainsi que leur sensibilité aux acteurs économiques comme politiques. Tous ces éléments semblent aller dans le sens d'une nécessaire réforme en profondeur de l'administration des affaires publiques dans ces Etats, ce qui n'a été entrepris que dans de très rares pays d'Afrique, en particulier francophones. Cependant cet indispensable besoin de réforme doit s'inscrire dans l'environnement institutionnel propre à chaque pays, mais également dans son environnement régional, très influencé par la montée en puissance des dispositifs économiques sous-régionaux. Ces blocs vont influer de manière de plus en plus importante sur les réglementations futures de leurs Etats membres tel que cela a pu être le cas lors de la construction de l'Union Européenne. Enfin, ces choix doivent également considérer l'environnement mondial et intégrer la dimension internationale, conséquence de la mondialisation des échanges et notamment l'harmonisation internationale des exigences réglementaires sur les médicaments.

Il ressort de ces constatations que le modèle d'agence devrait pouvoir s'appliquer aux pays en développement en particulier africains. Il serait susceptible de produire les avantages escomptés en considérant les observations tirées de l'expérience acquise par les pays initiateurs de cette démarche, tout en prenant en considération ce nouvel environnement. Quelques pistes de réflexion peuvent être apportées en complément des changements institutionnels indispensables et notamment : des procédures de surveillance et d'audit renforcées et indépendantes, une contractualisation des activités à réaliser au regard des budgets et des moyens alloués, ainsi que la mise en œuvre d'un réel pilotage stratégique de ces nouvelles institutions par les administrations de tutelle. Enfin la question d'un modèle d'agence sous-régional ne pourra pas être éludée très longtemps et des scénarii doivent être d'ores et déjà envisagés par les blocs économiques régionaux (UEMOA, CEMAC, etc.), qui semblent aujourd'hui les seuls à même de pouvoir répondre aux enjeux et aux contraintes nouvelles engendrés par la mondialisation ■

La responsabilité du contenu de cet article n'engage que son auteur. Ce document ne peut, en aucun cas, être considéré comme une position officielle émanant de l'Organisation mondiale de la Santé.

....

a- Pharmacien inspecteur de santé publique, Conseiller en réglementation pharmaceutique, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. Toute correspondance peut être adressée à l'adresse suivante : prata@who.int.

Benamouzig D., Besancon J. *Les agences, alternatives administratives ou nouvelles bureaucraties techniques ? Le cas des agences sanitaires, Horizons stratégiques*, 2007.

Caulfield J. "Executive agencies in Tanzania: liberalization and third world debt". *Public Administration and Development*, 2002 ; 22: 209–220.

Gilardi, F., Jordana J., Levi-Faur D. "Regulation in the age of globalization: The Diffusion of Regulatory Agencies across Europe and Latin America" *IBEI Working papers*, 2006/1 ; ISSN: 1886-2802.

Olowu, D. "Introduction New Public Management: An African Reform Paradigm?, *Africa Development/Afrique et développement*, 2006 ; **27** (3-4) : 1-16.

Schacter, M. *Public Sector Reform in Developing Countries: Issues, Lessons and Future Directions*, Ottawa: Canadian International Development Agency, 2000.

Vogel D. "The globalization of pharmaceutical regulation", *Governance 11*, 1998 (1) : 1–22.

WHO, *The World Medicine Situation*, 2004 : 151 p.

Paludisme : pratiques et mœurs au Sénégal

La société sénégalaise face au paludisme

Le paludisme est une maladie familière aux sociétés africaines. Il est vécu et pensé de manières diverses par les acteurs : malades, soignants, responsables communautaires, tradithérapeutes, politiques. Il donne lieu à l'élaboration de savoirs concurrents et à la mise en œuvre de logiques déterminant les recours aux soins et les actes thérapeutiques. Il fait l'objet de discours et de pratiques qui peuvent le banaliser, malgré la morbidité et la mortalité qu'il entraîne.

L'anthropologue Tidiane Ndoye propose dans son ouvrage *La société sénégalaise face au paludisme* une analyse stimulante traitant à la fois du vécu des malades, de la réalité des pratiques des personnels de santé, de l'évolution des connaissances biomédicales et des stratégies de lutte définies par les responsables de la santé publique.

Sur fond de contreperformance des programmes, de faible judiciarisation de la santé, de mauvais fonctionnement des systèmes de santé et de corruption, il propose plusieurs pistes de réflexion et d'actions destinées aux décideurs politiques et aux acteurs de santé publique alliant l'analyse détaillée de :

- la prise en charge du paludisme au sein des communautés, les comportements (fatalisme ou attentisme, automédication, recours à des soignants et des non soignants, etc.) et leurs déterminants,
- la prise en charge du paludisme au sein des structures de santé, les comportements des soignants et des patients et la relation soignant-patient et leurs déterminants (mauvaise organisation des soins, consultations parasitées par des visites de connaissances, malades "recommandés", déléguées médicaux, urgences qui contribuent à l'insatisfaction des malades, etc.) ■

La société sénégalaise face au paludisme - Politiques, savoirs et acteurs
Tidane Doye, 2008, Crepos – Karthala, 312 pages
Edité et disponible sur le site de Karthala :
http://www.karthala.com/rubrique/detail_produit.php?id_oeuvre=2156



"Corruption discrète "contre développement

La "corruption discrète" entrave le développement de l'Afrique

La "corruption discrète" est profonde et très répandue en Afrique et a des effets disproportionnés sur les pauvres, donc des conséquences à long terme sur le développement, selon un nouveau rapport de la Banque mondiale, qui définit le phénomène comme le manquement des fonctionnaires au devoir de fournir les biens ou services financés par les administrations publiques.

Les auteurs du rapport, intitulé "Indicateurs du développement en Afrique 2010", notent que la plupart des études sur la corruption se concentrent sur les types de corruption caractérisés par des échanges d'argent sous la forme de pots-de-vin versés aux personnalités politiques influentes et aux fonctionnaires. Le rapport en question se concentre plutôt sur la façon dont la "corruption discrète" conduit les populations à compter de moins en moins sur les systèmes de prestation de services, ce qui incite les familles à s'en détourner. La "corruption discrète", bien qu'elle soit d'une ampleur monétaire moindre que celle d'autres formes de corruption, a néanmoins des conséquences particulièrement préjudiciables sur les pauvres, qui sont singulièrement vulnérables et très dépendants des services publics pour satisfaire leurs besoins les plus élémentaires.

Le rapport rassemble des données et des études sur la corruption discrète notamment dans le secteur de la santé. Par exemple durant les années 1990, selon certaines études, plus de 50 % des médicaments vendus dans les pharmacies du Nigeria étaient des contrefaçons ; une enquête d'observation directe réalisée au sujet des prestataires de services de santé en Ouganda a enregistré un taux d'absentéisme de 37 % en 2002 et de 33 % en 2003. Un des aspects les plus préjudiciables de la "corruption discrète" est que cette pratique peut avoir des conséquences à long terme.

Les indicateurs du développement en Afrique 2010 comprennent aussi des indicateurs économiques, des tableaux et une analyse expliquant pourquoi la corruption discrète entrave à ce point la réalisation d'objectifs de développement à long et à court terme. Des solutions sont proposées, mais l'on espère surtout que le fait de braquer les projecteurs sur le problème de la "corruption discrète" amorcera un débat plus vaste et accélérera la recherche de solutions ■

D'après un communiqué de presse de la banque mondiale du 15 mars 2010 :
http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/ACCUEILEXTN/PAYSEXTN/AFRICAINFRENCHEXT/0,,contentMDK:22501286~pagePK:146736~piPK:226340~theSitePK:488775,00.html
Voir également la vidéo (en anglais) :
http://digitalmedia.worldbank.org/SSP/africa/adi2010/.

Nicaragua : "A la recherche du bon remède"

"A la recherche du bon remède" : le fruit d'une bonne collaboration

En 1991, en Amérique Centrale, l'ONG AIS-Nicaragua (a) publiait la première version du manuel en espagnol *Buscando Remedio* (*A la recherche du bon remède*) dans le but de mettre à la disposition du personnel de santé du pays, un ouvrage de référence de consultation facile, pour la dispensation des soins de base et l'usage approprié d'une liste limitée de médicaments essentiels. Presque vingt ans ont maintenant passé et le succès du livre ne s'est pas démenti. Il est devenu l'outil quotidien de milliers de travailleurs de la santé ; son usage et son public se sont en effet étendus. Plus de 45 000 exemplaires ont été imprimés et distribués jusqu'à ce jour. Elaboré initialement pour répondre aux besoins du personnel infirmier qui prend en charge les malades sans l'appui d'un médecin (ce qui est le cas pour plus de 30 % des consultations au niveau national), le manuel a été aussi adopté par les autres membres de l'équipe de santé en particulier les médecins et le personnel des pharmacies communautaires. Il est utilisé comme ouvrage de référence pour l'enseignement des élèves infirmières et des étudiants en médecine et pharmacie. A tel point que le ministère de la Santé a décidé en 2001 d'adopter officiellement sa 4e édition augmentée et révisée pour l'utiliser dans la formation continue du personnel de santé et le distribuer à tous les niveaux du système de santé accompagné d'un processus d'auto-apprentissage. Au cours de ce processus le personnel de santé doit résoudre une série de cas cliniques, tout d'abord de manière spontanée et ensuite en consultant le livre. Au cours de cet exercice il est ainsi confronté à sa pratique et se trouve encouragé à identifier ses doutes, et à se mettre d'accord avec le reste de l'équipe pour les résoudre. En même temps il se familiarise avec l'usage du manuel et avec les traitements standards du ministère de la Santé. Cette méthode a été décisive pour améliorer l'utilisation de *Buscando Remedio* dans les unités de santé.

Aujourd'hui AIS a atteint son but : mettre à la disposition du personnel de santé un outil adapté à son environnement de travail et aux caractéristiques socioculturelles du pays, et surtout de voir augmenter son utilisation.

Le succès du *Buscando Remedio* n'est pas le fruit du hasard. C'est le résultat de la stratégie utilisée par AIS-Nicaragua : travailler en relation étroite avec les autres acteurs institutionnels et communautaires impliqués dans la santé de la population. C'est ainsi que le ministère de la Santé a toujours été associé aux mises à jour successives du document, au même titre que d'autres organisations professionnelles et ONG présentes dans le pays. Grâce à cet effort collectif, le livre est accepté par la grande majorité des travailleurs de santé du pays. Une 6e édition est publiée en 2010 et peut se consulter sur le site de AIS-Nicaragua : www.aisnicaragua.org.

Depuis plusieurs années déjà, le *Buscando Remedio* est utilisé dans d'autres pays d'Amérique Latine. Certains pays, comme l'Equateur en 1993, le Guatemala en 2005 et la Bolivie en 2009 ont élaboré leur propre version nationale du manuel. L'OPS/OMS a accompagné l'expérience depuis 1991 et distribue le manuel dans l'ensemble de ses bureaux du continent américain. Pour l'instant *Buscando Remedio* est disponible seulement en espagnol. Une version en portugais a été élaborée pour son adaptation au contexte du Mozambique.

Pour obtenir des informations supplémentaires ou proposer une éventuelle traduction et adaptation : prendre contact avec AIS-Nicaragua (coordinacion@aisnicaragua.org) ■

Le *Buscando remedio* est un manuel conçu pour le personnel de santé qui travaille au niveau des postes et centres de santé, le personnel chargé de la supervision de ce personnel, les futurs médecins, pharmaciens et infirmiers, ainsi que leurs enseignants.

Cet ouvrage a été conçu pour être utilisé dans les centres de formation pour aider l'étudiant à se situer dans le contexte de sa future pratique et dans les services locaux de santé, comme un outil qui permet de vérifier rapidement une information, au moment de la consultation, et surtout pour être utilisé comme référence pour se mettre d'accord entre l´équipe de santé sur la meilleure manière de soigner les gens et d'utiliser les médicaments dans le cadre de la formation permanente. Le premier chapitre présente une information de base sur les médicaments, leur gestion et principes d'utilisation appropriée ainsi que le concept de médicaments essentiels. Le deuxième présente des guides pour la prise en charge des principales pathologies à résoudre au niveau local. Dans le troisième chapitre l'on trouve une fiche d'information détaillée sur les indications, précautions, dosages, et conditions de conservation de 50 médicaments essentiels et vaccins.

Le livre de 500 pages est richement illustré et rédigé dans un langage très simple et compréhensible. Son contenu peut être consulté en ligne sur www.aisnicaragua.org.

....

a- AIS (Acción Internacional por la Salud/ Action Internationale pour la Santé (www.aislac.org) est la branche de HAI (*Health Action International*) pour la zone Amérique. AIS-Nicaragua publie le bulletin AIS-COIME, qui est membre de la ISDB (*International Society of Drug Bulletin*).

VU POUR VOUS : savoirs contre pauvreté

Pour ceux qui veulent en savoir plus sur l'histoire du développement de la prise en charge du sida et des traitements, nous vous recommandons les cours au Collège de France accessibles en ligne (sous forme vidéo) de l'éminent Peter Piot, professeur de santé publique et directeur de l'*Institute of Global Health* de l'*Imperial College* à Londres :

http://www.college-de-france.fr/default/EN/all/cha_int/Cours_du_5_mars_2010_.jsp

Paludisme en Côte d'Ivoire : lancement d'un essai géant de pharmacovigilance

Un article du 19 novembre 2009 publié sur santelog.com, nous fait part du lancement d'un essai géant de pharmacovigilance en Côte d'Ivoire.

« ASAQ est un médicament antipaludique, la seule association fixe d'artésunate et d'amodiaquine dans le même comprimé, médicament préqualifié par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué dû au parasite *Plasmodium falciparum*. ASAQ est issu du partenariat entre Sanofi-Aventis et *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) ; il a été commercialisé en 2007.

L'ASAQ a obtenu son AMM à l'unanimité des experts scientifiques, mais l'objectif est ici de vérifier l'observance du traitement, de fournir le traitement régulièrement à des sujets souvent sans accès régulier au médicament tout en accompagnant la délivrance de pharmacovigilance. [...] Le laboratoire français et la Fondation *Medicines for Malaria Venture* (MMV) ont entrepris « la plus grande étude de pharmacovigilance jamais consacrée à un médicament antipaludique », pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'ASAQ, qui a débuté en Côte d'Ivoire en octobre. [...] MMV financera cet essai à hauteur de 1,5 millions de dollars pour soutenir le déploiement logistique de cet essai de suivi sur le terrain, conçu par Sanofi-Aventis avec le Programme national ivoirien de lutte contre le paludisme.

Le recrutement d'environ 15 000 patients atteints de paludisme demandera au moins deux ans ; ils auront bénéficié d'un diagnostic précoce de paludisme non compliqué dans les dispensaires de certaines régions du district d'Agboville, à 100 km environ au Nord d'Abidjan, et seront traités par ASAQ. Dans un délai d'une semaine après la délivrance du traitement, des agents de santé spécialement formés iront au domicile des patients traités pour évaluer la tolérance et l'observance du traitement.

On sait que les données recueillies lors d'essais cliniques ne permettent pas toujours d'obtenir des données complètes quant à l'efficacité et à la sécurité d'un médicament une fois prescrit à la population générale. Mais ici, « cette étude de grande envergure prendra appui sur des méthodes innovantes pour surveiller l'efficacité et la tolérance des médicaments antipaludiques et générer des données essentielles », a souligné le Dr Chris Hentschel, PDG de MMV. L'expérience de terrain que nous allons acquérir avec ASAQ nous aidera à développer les programmes de pharmacovigilance pour de nouveaux antipaludiques, actuellement en phases clinique 2 et 3 ». »

http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-paludisme-en-cote-divoire-sanofi-lance-un-essai-g%C3%A9ant-de-pharmacovigilance_2199.htm

Réaction sur e-med du 24 novembre 2009

Je considère comme remarquable l'effort consenti pour améliorer la pharmacovigilance. La Côte d'Ivoire bénéficie déjà d'une bonne expérience en la matière et sera donc un terreau fertile pour ce travail. Je voudrais toutefois faire remarquer que dans le cas particulier de l'ASAQ (association d'amodiaquine et d'artésunate) les estimations font état d'un cas d'hépatite sur 15 650 traitements, dont la moitié seraient mortelles (Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. Drug Saf 2004;27:25-61)

Le recrutement d'environ 15 000 patients ne permettra donc pas de vérifier l'hépatotoxicité de cette association et l'on court ainsi deux risques :

- celui de sous-estimer la toxicité de l'ASAQ,
- celui de suspecter le laboratoire impliqué d'y trouver son intérêt.

Nous avons nous-mêmes observé deux cas d'hépatites mortelles à la suite d'un traitement curatif par l'association amodiaquine-artésunate, chez des femmes jeunes et en bonne santé (voir encadré ci-dessous). Et en Côte d'Ivoire Die Kaku et coll ont observé que sur 249 effets secondaires sévères des antipaludiques déclarés en Côte d'Ivoire en 2005, 45 étaient attribués à l'ASAQ, parmi lesquels cinq hépatites toxiques (Die-Kacou H, Kamagate M, Kakou KA, Balayssac E,Yavo JC, Daubret PT et al. Adverse drug reactions related to amodiaquine reported and health authorities decision. Drug Saf 2005 ; 28 : 959) ■

guevart_edouard@yahoo.fr

Deux hépatites fulminantes survenues au cours d'un traitement curatif par l'association artésunate-amodiaquine

E. Guévart, A. Aguémon. Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39: 57-60,

Deux jeunes femmes, jusque là en bonne santé, ont souffert d'une hépatite rapidement mortelle après traitement d'un accès fébrile par l'association artésunate-amodiaquine aux doses recommandées. La suspicion d'imputabilité du traitement pour l'hépatite a reposé sur la chronologie (fièvre, association médicamenteuse brutale, hépatite mortelle en quelques jours) et sur l'absence d'une cause évidente d'hépatite. Des hépatites sévères sous traitement prolongé par l'amodiaquine, rapportées depuis 1985, ont un risque estimé à 1/15 500 traitements, les symptômes apparaissent en dix à 160 jours. Les recommandations internationales actuelles préconisent de traiter l'accès palustre en première intention par une association à base d'artémisinine, notamment avec l'amodiaquine. L'utilisation itérative d'amodiaquine pourrait représenter le même risque qu'un traitement prolongé, les mécanismes de toxicité supposés étant l'accumulation de métabolites ou un phénomène immunoallergique. La notification de tous les effets indésirables s'impose.

http://www.scribd.com/doc/11261454/3Traitement-Palu-2009

La médecine traditionnelle guinéenne contre les infections microbiennes et parasitaires

Etude des plantes employées dans la lutte contre les infections microbiennes et parasitaires en médecine traditionnelle guinéenne

A.M. Balde (a,b), B. Diallo (b), S. Traoré (a), E. Van Marck (c), L. Kestens (c), P.L. Gigase (c), L.A. Pieters (d), M. Claeys (d), D.A. Vanden Berghe (d), A.J. Vlietinck (d)

La République de Guinée occupe une superficie de 245 857 km² et regroupe environ 10 millions d'habitants. Elle possède l'une des flores les plus riches d'Afrique.

Par sa situation en zone tropicale, la population guinéenne est particulièrement vulnérable et sa lutte contre les parasitoses et les maladies infectieuses exige non seulement l'application d'une hygiène bien comprise mais aussi la mise à disposition de médicaments de qualité, financièrement et géographiquement accessibles. Pour la majorité des citoyens (population rurale en particulier), un tel accès représente une difficulté de première importance en raison de l'insuffisance et du coût élevé des médications modernes importées.

Des prospections ethnobotaniques ont été menées sur l'ensemble de la flore nationale, notamment en Haute-Guinée, en Moyenne-Guinée et en Guinée forestière (1). A l'issue de ces prospections, de nombreux tradithérapeutes ont été contactés et une sélection des plantes employées dans le traitement de maladies infectieuses et parasitaires a été réalisée sur base de leur popularité (nombre de citations) au sein des tradithérapeutes et/ou des patients consommateurs. Ces plantes ont été soumises à des investigations ethnobotaniques, ethnothérapeutiques, biologiques, toxicologiques, phytochimiques et cliniques (2-27).

Matériels et méthodes

Investigations ethnopharmacologiques

Les enquêtes ethnomédicales, ethnobotaniques ont eu pour cadre les quatre régions naturelles de la Guinée (Basse-Guinée, Moyenne-Guinée, Haute-Guinée, Guinée forestière). A cet égard, les tradipraticiens, herboristes et anciens malades contactés ont été interviewés selon des fiches d'enquête standardisées.

L'identification botanique des espèces a été réalisée par les botanistes du Centre de recherche de Sérédou et du Centre de recherche et de valorisation des plantes médicinales de Dubréka. Pour chaque espèce, un herbier a été constitué et déposé à ces endroits et/ou au Département de pharmacie de l'Université de Conakry.

Les évaluations ethnothérapeutiques ont été réalisées dans le contexte social du tradipraticien et sous son égide.

Les tests biologiques ont été effectués à l'Université d'Anvers (UIA, Belgique) pour les tests antimicrobiens et antiprotozoaires, à l'Institut de médecine tropicale d'Anvers (Belgique) pour les tests antibilharziens (*Schistosoma mansoni*) et molluscicides (*Biomphalaria glabrata*) selon des méthodes déjà décrites (5, 9, 10, 23).

Les analyses phytochimiques ont fait appel aux techniques chromatographiques pour les séparations et les purifications et aux techniques spectroscopiques UV, IR, de résonance magnétique nucléaire, et de masse pour la détermination des structures.

Résultats

Enquêtes ethnomédicales

Engagées à partir de 1980, elles ont permis de recenser 580 tradithérapeutes dont 20 % de femmes sur l'ensemble du territoire national. Parmi ces tradithérapeutes, 240 ont acquis leur savoir par héritage, 142 par apprentissage, rêve, 58 en tant qu'anciens malades et 140 par un don naturel ou surnaturel. La majorité des tradithérapeutes (428/500) sont lettrés ou semi-lettrés (arabe, français, écriture n'ko). Dans cette catégorie, les plus âgés (> 70 ans) ont été les moins représentés, soit 7 % (406/580).

Pour la majorité des tradithérapeutes, le diagnostic repose essentiellement sur le visuel des symptômes. Les causes des pathologies sont diversément attribuées à l'infidélité pour les IST, au manque d'hygiène pour les parasitoses, au mauvais sort, à la sorcellerie etc.

Les formes pharmaceutiques portent sur des infusés, macérés, décoctés, pommades pour des administrations orales ou des applications externes. Les recettes portent sur des plantes associées (2-5) ou uniques.

Les doses et posologies sont globalement peu précises en terme quantitatif.

Données ethnobotaniques

Plus de 215 espèces ont été inventoriées dont 161 identifiées et appartenant à 58 familles botaniques.

Données ethnothérapeutiques

En collaboration étroite avec les tradithérapeutes et dans leur milieu social, des patients consentants ont été soumis à des médications traditionnelles et ont été suivis après traitement sur une certaine période quant à l'évolution du paramètre biologique essentiel. Les usages traditionnels des plantes suivantes ont été ainsi vérifiés.

Domaine antiparasitaire

- *Musanga smithii, Dichrostachys glomerata, Adenia cissam peloi-*

des, Ficus exasperata etc. pour des usages anthelmintiques,

- *Pavetta owariensis, Pavetta sp* : traitement de l'ascaridiose et de la bilharziose intestinale,
- *Cochlospermum tinctorium, Vismia guineensis, Nauclea latifolia, Azedarachta indica* et trois plantes non identifiés etc. pour le traitement du paludisme.

Domaine antimicrobien

- *Enantia polycarp, Borreria verticillata, Harrisonia abyssinica, Hymenocardia acida, Tetracera alnuifolia, Ximenia Americana, Raphiostylus beninensis,* etc.,
- recettes traditionnelles employées dans le traitement du VIH.

Tests biologiques et phytochimie

Les extraits des plantes sélectionnés ont été tous soumis à un criblage biologique antibactérien, antiviral, antifongique, antiprotozoaire (*Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei, T. cruzei, Leishmania infantum*), antibilharzien à *Schistosoma mansoni* et molluscicide (*Biomphalaria glabrata*).

Propriétés antimicrobiennes

- *Enantia polycarpa* : sur les micro-organismes testés, l'extrait hydroalcoolique est dénué de toute activité antibactérienne ou antifongique significative. L'extrait n'a présenté aucune activité antivirale significative contre une batterie de six virus comprenant l'herpès simplex virus types 1 et 2, le Semliki forest A7 virus, les virus de la rougeole et de la stomatite vésiculeuse (virus enveloppés), les virus polio type 1 et coxsackie B2 (virus non enveloppés) ; ces extraits présentent cependant une cytotoxicité assez prononcée à faible concentration (< 62.5µg/ml) .

- *Borreria verticillata* : à la concentration de 1mg/ml, les extraits hydroalcooliques et hexaniques des parties aériennes, des racines ou de la plante entière ont une activité antimicrobienne modérée à l'égard des bactéries testées. Le spectre antimicrobien le plus large a été enregistré avec l'extrait polaire des parties aériennes qui a été modestement actif contre *N. gonorrhoeae* , *S. aureus, Streptococcus viridans*, *Gardnerella vaginalis, Mycobacterium fortuitum, Candida albicans et C. tropicalis.* L'extrait à base d'alcaloïdes totaux a présenté le même spectre antibactérien mais de façon plus significative.

Les extraits n'ont présenté aucune activité antivirale contre les virus poliomyelitis, Semliki forest et herpès simplex. Une cytotoxicité prononcée a été observée aux concentrations de 50-100 µg/ml pour les extraits alcooliques et hexaniques, 6-25 µg/ml pour les alcaloïdes totaux. Dans l'évaluation contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'extrait alcaloïdique a en outre faiblement inhibé l'activité de la transcriptase inverse.

Un fractionnement bio-guidé à partir du totum alcaloïdique a abouti à l'isolement et à l'identification de huit alcaloïdes dont le plus actif comme antibactérien a été isoborrévérine. En plus de la borrerine et de la borreverine et de l'isoborreverine (déjà connues), cinq nouveaux alcaloïdes ont été identifiés dont spermacoceine.

L'activité antibactérienne semble dépendre en partie par le groupement terminal – $NHCH_3$ de la chaine latérale (7, 18).

- *Harrisonia abyssinica* : les extraits lipophyliques et polaires de la plante ont montré une activité significative comme molluscicides (500-100 ppm), antibactériens (1mg/ml) contre *S. aureus, S. pneumoniae* et *N. gonorrhoeae, antifongiques Aspergillus niger, A. fumigatus, Microsporum canis* et *Trichophyton mentagrophytes*, antivirale (3.12-50 µg/ml) vis-à-vis des virus *herpes coxsackie B2, poliomyelitis, Semliki forest* et *vesicular stomatitis.*

La phytochimie de l'écorce de tronc a abouti à l'isolement et à l'identification de stérols, de cétostéroïdes, de chromones (methylalloptaeroxylline, hydroxy methylalloptaeroxylline), limonoides (obacunone, harrisonine, dehydro-oriciopsine), polyketides prenylés (oumarone, bissaone, aissatone, dalandaone).

- *Cochlospermum tinctorium* : l'extrait alcoolique du rhizome a présenté une activité antitumorale par la détermination de la cytotoxicité (ED_{50} = 6.6) sur les cellules de la lignée KB et celle de la toxicité sur les larves de crevettes (*Artemia salina* Leach). Des effets antibactériens et antiviraux ont été notés contre *Haemophilus ducrei, Gardnerella vaginalis, N. gonorrhoeae* et du virus de la poliomyélite. Les extraits aqueux, alcooliques et hydroalcooliques ont présenté *in vivo* des activités hépatoprotectrices significatives avec une relation de dose-effet.

Les investigations phytochimiques ont permis d'isoler et d'identifier des caroténoïdes (Cochloxanthine et Dihydrocochloxanthine), composés phénoliques (acides gallique et ellagique, ellagitannins, dimethyl-dihydroquercetines), triterpenes (acide arjunolique), triacylbenzenes, composés volatils (hexadecanone, hydroxyhexadecanone, acetyl hexadecanone, pentadecanone, tridecanone, octadecanone, hydroxyoctadecanone, nonadecanol, dodecanol, tetradecanol, bisabolene) (24).

- *Hymenocardia acida* : l'extrait des feuilles, des écorces inhibent la croissance de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis.*

Des flavonoïdes ont été isolés parmi lesquels isovitexine et isoorientine ont été caractérisés.

- *Pavetta owariensis* : des virus testés, *herpes simplex* et *coxsackie B2* ont été les plus sensibles aux effets des extraits de la plante. L'activité antivirale a été significative (réduction du titre viral de 4 Log_{10} et 5 Log_{10} pour *herpes simplex* et *coxsackie B2,* respectivement) à des concentations maxima non toxiques de 62.5 – 500 µg/ml.

La médecine traditionnelle guinéenne contre les infections microbiennes et parasitaires

A 10mg/ml, à l'exception de l'extrait chloroformique inactif, tous les autres extraits (aqueux, alcoolique et acétonique) présentent une modeste activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria gonorrhoeae.*

Le fractionnement bio-guidé des extraits actifs a abouti à l'isolement des principes actifs principalement impliqués dans l'activité antimicrobienne. Ces molécules polaires et complexes ont été isolées et identifiées comme étant des procyanidines contenant dans leurs structures une unité de type-A. Les activités antibactériennes et antivirales et la cytotoxicité de ces procyanidines augmentent proportionnellement avec leurs poids moléculaires.

Des investigations phytochimiques approfondies ont permis d'isoler et de caractériser quatre procyanidines-A dont pavetannin A1 et pavetannin A2, neuf trimères procyanidines contenant une à deux unités de type A dont pavetannins B1-B8, 8 tétramères contenant une unité de type A dont pavetannins C1-C6 et un pentamère, pavetannin D1 renfermant une unité de type A.

Les autres produits isolés et caractérisés ont été des flavan-3-ols (catéchine, épicatéchine, *ent*-épicatéchine), des esters d'acide quinique (qui font de *P. owariensis* la seconde espèce de la famille des rubiacées après Coffea sp à contenir une large variété de ces produits), de nouveaux esters féruliques (5), des acides gras, des alcools gras, des esters gras, des alcanes, des constituants volatils, quatre stérols, sept cétostéroïdes

● Des activités antibactériennes et/ou antifongiques ont été décelées avec *Tetracera alnuifolia, Ximenia Americana, Raphiostylus beninensis, Spondias monbin, Fagara xanthoxyloides, Pavetta owariensis, P. corymbosa,* etc.

Des extraits de plus de 200 plantes ont été également testés *in vitro* contre les VIH1 et 2. Des effets faibles à modérés ont été obtenus pour une dizaine d'entre eux.

Propriétés antiparasitaires

- Activités anthelmintiques :

● *Pavetta owariensis* : durant les essais cliniques réalisés en Guinée, les extraits aqueux et hydroalcooliques de la drogue ont présenté une activité significative dans le traitement de l'ascaridiose (90 % de patients déparasités sur un total de 68 patients traités) et de la bilharziose intestinale (86 % guéris sur 125 patients traités).

L'activité *in vivo* de la plante a été aussi démontrée sur des souris expérimentalement infectées par *S. mansoni* (300 cercaires par souris pour l'infection aigüe, 30 cercaires pour l'infection chronique) : la réduction du nombre des œufs dans le foie et dans les intestins, la modulation du granulome bilharzien dans le foie ont été les paramètres schistosomicides les plus significatifs (6-7).

L'effet molluscicide des extraits à l'égard de *B. glabrata* n'a été détecté qu'à des concentrations relativement élevées (500-1000 ppm). L'effet molluscicide est plus prononcé avec l'extrait acétonique.

● *Pavetta sp* : dans une espèce de Pavetta non encore identifiée de façon formelle, et qui a également présenté à échelle ethnothérapeutique une activité antibilharzienne intéressante, des alcaloïdes ont été isolés et identifiés.

- Activités antiprotozoaires :

De nombreuses espèces ont été testées. Les plantes ayant donné des effets *in vitro* intéressants ont été :

● activité sur *Plasmodium falciparum* : en Guinée, des enquêtes ethnomédicales sur le traitement traditionnel du paludisme ont mis en exergue l'usage de produits animaux et/ou végétaux principalement employés comme antipyrétiques. Dans le domaine des plantes, des études ethnobotaniques ont permis de collecter plus d'une cinquantaine de recettes constituées de plus d'une centaine de plantes. L'activité *in vitro* sur *Plasmodium falciparum* des extraits des plantes les plus citées a été déterminée. Des évaluations ethnothérapeutiques de cinq de ces plantes ont été effectuées. Des études phytochimiques et de fractionnements bio-guidés sont en cours. Des tests cliniques ont démontré l'effet antipaludique modéré à intéressant de trois extraits de plantes micronisés et mis en gélules. Parmi les plantes étudiées quant à leur effet *in vitro* sur *P. falciparum*, l'on peut citer : *Lawsonia inermis, Azadirachta indica, Phyllanthus amarus, Pavetta corymbosa, Pavetta crasipes, Newbouldia laevis, Hymenocardia acida, Vismia guineensis, Mezoneuron benthamianum,* etc.

● activité contre *Trypanosoma brucei/cruzi , leishmania infantum : Tetracera alnuifolia, Uapaca somon, Pavetta corymbosa, Phyllanthus amarus, P. niruri, P. discoides, Azadirachta indica, Lawsonia inermis, Newbouldia laevis, Hymenocardia acida.*

Les résultats obtenus corroborent les usages traditionnels de la plupart des plantes étudiées et représentent une base pour un développement rationnel de la phytothérapie en Guinée, notamment dans le domaine de certaines maladies infectieuses et parasitaires ■

....

a- Centre de Recherche et de Valorisation des Plantes Médicinales de Dubréka, B.P. : 6411 Conakry, Guinée
b- Département de Pharmacie, Faculté de Médecine-Pharmacie-Odontostomatologie, Université de Conakry, B.P. : 1017 Conakry, Guinée
c- Institut de Médecine Tropicale d 'Anvers, Anvers, Belgique
d- Department of Pharmaceutical Sciences, University of Antwerp, B-2610 Wilrijk, Belgium

La bibliographie est disponible sur les site Internet de ReMeD : www.remed.org.

Etre présent juste après le séisme en Haïti : interview de Jean-Louis Machuron

Quelques jours après son retour d'Haïti où il a passé un mois après le tremblement de terre (12 janvier 2010), Jean-Louis Machuron, président de PAH et consultant pour la Fondation Mérieux, nous raconte.

ReMeD : Vous avez été un des premiers à vous rendre sur place après le tremblement de terre (4 jours après le séisme) : quelle était le but de votre mission ?

Jean-Louis Machuron : La première raison de mon départ concernait la sécurité des ressources humaines qui étaient sur place et dépendaient des deux structures que je représente (Pharmacie et Aide Humanitaire (PAH) et la Fondation Mérieux).

Dans le cadre du diplôme universitaire (DU) de la faculté de pharmacie de Caen que PAH organise, cinq pharmaciens étaient en stage en Haïti lors du séisme dont quatre français et une haïtienne. Neuf autres pharmaciens avaient été formés lors de précédents DU et tous occupaient des postes intéressants dans le secteur public de la pharmacie en Haïti.

Ma mission a consisté, dans un premier temps, à constater les « dégâts » et les aider à faire face aux conséquences immédiates de la catastrophe. Par ailleurs, PAH collaborait avec la faculté de pharmacie et la Direction de la pharmacie et du médicament (DPM) et il semblait logique que nous nous rendions sur place pour soutenir nos partenaires.

En outre, tous les interlocuteurs avec qui la Fondation Mérieux travaillait depuis 6-7 ans ont été directement concernés par le séisme. Une biologiste de la fondation était aussi sur place puisque un laboratoire de recherche pour le GHESKIO (Groupe haïtien d'étude du sarcome de kaposi et des infections opportunistes) était sur le point d'être terminé.

R. : Votre première impression sur l'ampleur des dégâts dans le secteur pharmaceutique ?

J.-L.M. : Le bilan est terrible. Ce pays, dont la situation était déjà très fragile, a été complètement ravagé. J'ai eu plusieurs fois l'occasion de me déplacer dans le cadre de l'aide humanitaire lors de tremblements de terre mais je n'avais jamais vu une capitale touchée. Port-au-Prince, capitale de deux millions d'habitants et centre économique, commerçant et politique du pays, a été pratiquement rasée. Tout le pays est paralysé.

Comme tous les autres, le domaine de la pharmacie est sinistré. Le ministère de la Santé, la DPM, plus rien n'existe ! Au niveau matériel, il n'y a plus d'infrastructure. Des ordinateurs ont pu été extraits des décombres de la DPM mais pas du ministère de la Santé. Au niveau des ressources humaines, l'on compte de nombreux morts mais les cadres de haut niveau ne sont pas décimés.

R. : La profession pharmaceutique parvient-elle à faire face et à s'organiser pour la reconstruction ?

J.-L.M. : Le problème est qu'on leur demande de travailler bénévolement ! 90% de ces personnes ont été touchées par le séisme et n'ont plus rien. Par exemple, une partie du personnel de la DPM dort sous une tente...

Nous ne pouvons pas demander aux gens de travailler correctement dans ces conditions. L'urgence est de payer à nouveau le personnel pour qu'il puisse vivre décemment, se remettre au travail et petit à petit se reconstruire.

R. : Il paraît que PROMESS (la centrale d'achats en médicaments essentiels) est toujours debout : comment s'organise la collaboration et comment se répartissent les tâches ?

J.-L.M. : Effectivement, PROMESS n'a pas été touchée. Le problème est que dans un premier temps toutes les structures de santé qui pouvaient encore fonctionner après le séisme ont été réquisitionnées pour faire face aux urgences. Les hôpitaux et les centres de santé ont été ouverts aux équipes internationales parce que la première semaine le personnel médical haïtien n'était pas opérationnel. Petit à petit ces professionnels sont revenus travailler mais trois à quatre heures par jour parce qu'il fallait qu'ils s'occupent de leurs propres sinistres. Ainsi, les équipes médicales internationales ont pris position dans les structures de santé publiques et privées et ont commencé à opérer, à soigner, etc. Or, aujourd'hui, ces équipes plient bagage car l'on considère que la phase d'urgence est terminée. Cependant, les structures publiques ne sont pas en mesure de prendre le relais et d'assurer le suivi par exemple des personnes qui ont été amputées ou opérées. La moitié des infrastructures de santé ne sont pas sécurisées et les soins sont dispensés sous des tentes.

Par ailleurs, les structures privées se sont endettées avec l'achat de matériel afin de dispenser les soins d'urgence et ne peuvent plus payer leurs employés. Encore une fois, l'urgence est de payer les ressources humaines afin qu'elles puissent reprendre le travail.

R. : On a pu lire et entendre dans les médias que les médicaments issus des dons des organismes internationaux étaient revendus. Est-ce un mal nécessaire pour la relance économique du pays ? N'est-ce pas déroger à la logique du don (gratuit) ?

J.-L.M. : Le système est très complexe. PROMESS est un organisme géré par l'OPS (Organisation panaméricaine de la santé), qui est le bureau régional pour la zone américaine de l'OMS (Organisation mondiale de la santé). Ainsi, c'est l'OMS qui finance les médicaments et qui les distribue gratuitement actuellement aux structures de santé. Mais les structures de santé sont pratiquement à l'agonie. Si elles veulent s'en sortir, elles doivent commencer à faire payer les patients. Or, les directives du ministère

de la Santé stipulent que tous les soins seront gratuits jusqu'au 14 avril 2010...

R. : Existe-t-il d'autres formes d'aide en médicaments, à part celle de l'OMS ?

J.-L.M. : Au début, l'aide internationale (pour la France : protection civile, SAMU, etc.) est arrivée avec son matériel et ses médicaments. Dans certains hôpitaux, six ou sept nations ou organisations internationales travaillaient côte à côte et chacun disposait de son matériel et de ses médicaments.

C'est pourquoi, au bout de dix jours, nous avons lancé un appel à tous les pharmaciens haïtiens, en particulier aux étudiants de dernière année qui ne travaillaient pas. Nous en avons recruté une trentaine. Ils ont été placés dans les structures de santé afin de n'organiser qu'une seule pharmacie avec tous les dons et établir une évaluation des besoins. Egalement, tous les excédents ont été stockés. Le tri, la gestion et la répartition de tous les dons nous ont été confiés, ainsi qu'à la DPM car PROMESS n'était pas en mesure de le faire.

R. : Dans quelle mesure l'aide en médicaments venant du monde entier constitue-t-elle un problème ?

J.-L.M. : De nombreux containers contenant d'importants stocks de médicaments en provenance des Etats-Unis, du Chili, de la Bolivie, du Brésil, etc. sont arrivés. Comme lors de chaque catastrophe humanitaire, ils constituent un réel problème à gérer, la principale crainte étant qu'ils se retrouvent en vente sur le marché illicite. Au bout de 15 jours après le séisme il y en avait déjà dans les rues de Port-au-Prince.

R. : Peut-on parler d'un manque de médicaments ?

J.-L.M. : L'on ne peut pas dire qu'il y ait véritablement un manque de médicaments aujourd'hui. 5-6 jours après la catastrophe, les PvVIH faisaient déjà la queue pour avoir leurs ARV. Le seul manque concerne les morphiniques. Il existe une législation telle que



Photo Marion Baudry - PAH



Photo Marion Baudry - PAH

personne ne veut s'en occuper (**a**). Pourtant des industriels sont prêts à en fournir. La CHMP (Centrale humanitaire médico-pharmaceutique, de Clermont-Ferrand) a l'habitude de ce type de procédures et fera très prochainement le nécessaire afin de répondre aux demandes.

R. : Comment est la situation des ressources humaines (médecins, pharmaciens, infirmiers) ? Ont-ils besoin de renforts, d'Afrique par exemple ?

J.-L.M. : Oui, bien sûr qu'ils ont besoin de renforts ! Il est nécessaire de pallier les insuffisances et petit à petit de remettre en confiance les professionnels de santé haïtiens et les aider à redémarrer. Le pays a besoin de tous les pharmaciens qui sont motivés pour aller aider leurs confrères haïtiens.

R. : Votre avis sur l'avenir de la pharmacie humanitaire en France ?

J.-L.M. : Il est possible que la pharmacie humanitaire française disparaisse parce qu'elle ne pourra pas rivaliser avec les américains qui, eux, ont compris qu'elle constitue un enjeu majeur. Quand les secours quittent une catastrophe, les ONG restent sur le terrain et, avec les structures locales, assurent la reconstruction. Or, aujourd'hui, en dépit de leur rôle essentiel, l'on ne donne plus les moyens aux petites et moyennes ONG de développement de fonctionner. Par exemple, dans le cas du tremblement de terre à Haïti, l'aide d'urgence de la France n'a pas encore été attribuée aux ONG ■

Propos recueillis par Mathilde Cuchet-Chosseler (19/02/2010).

....

a- ReMeD n°42